Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik, Klinik A,
der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. W. Schneider

Gastrinfreisetzung und H^+-Sekretion nach Verabreichung einer Peptone-Stimulationslösung in den Magen bei gesunden Probanden und Patienten mit Ulcus duodeni

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin.
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Alfons Gersmann
1979

1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543910_0078

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik, Klinik A,
der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. W. Schneider

GASTRINFREISETZUNG UND H^+-SEKRETION NACH VERABREICHUNG EINER PEPTONE-STIMULATIONSLÖSUNG IN DEN MAGEN BEI GESUNDEN PROBANDEN UND PATIENTEN MIT ULCUS DUODENI

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin.
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Alfons Gersmann

1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof Dr. H.L.Krüskemper

Referent
gez.: Prof.Dr. W.-P. Fritsch

Korreferent
gez.: Prof.Dr.G.Strohmeyer

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
2.	FRAGESTELLUNG	3
3.	METHODIK	
3.1.	Prinzip der intragastrischen Titration	4
3.2.	Ausführung der intragastrischen Titration	5
3.3.	Überprüfung der intragastrischen Titration	7
3.3.1.	Einfluß der Peptonelösung auf die Titration	
3.3.2.	Erfassungsrate in den Magen vorgegebener HCl-Lösung durch intragastrische Titration	
3.4.	Stimulation der Gastrinfreisetzung und der H^+-Sekretion durch Peptone	8
3.5.	Peptonekonzentration im Magensaft	9
3.6.	Stimulation der H^+-Sekretion mit Pentagastrin	1o
3.7.	Fraktionierte Magensekretionsanalyse	1o
3.8.	Durchführung der Untersuchungen	1o
3.9.	Berechnung der Basalsekretion (BAO) und der Gipfelsekretion (PAO)	11
3.1o.	Radioimmunologische Serumgastrinbestimmung	12
3.11.	Berechnung des integrierten Gastrins	13
3.12.	Patienten	13
3.13.	Statistische Auswertung der Ergebnisse	14
4.	ERGEBNISSE	
4.1.	Überprüfung der intragastrischen Titration	16
4.2.	H^+-Sekretion nach Flüssigkeitsaufnahme in den Magen	16
4.3.	Charakterisierung der Gastrinstimulation durch Peptone	17

Seite

4.4. Konzentrationsabnahme der Peptone im Magen 17

4.5. Basale und stimulierte H^+-Sekretion und Gastrinkonzentration bei verschiedenen Patientengruppen 18

4.5.1. Normalpersonen

4.5.2. Gesunde Probanden mit Hypersekretion

4.5.3. Patienten mit Ulcus duodeni

4.5.4. Patienten mit Ulcus duodeni und Hypersekretion

4.5.5. Patienten mit Ulcus duodeni und normaler H^+-Sekretion

4.6. Überprüfung der Gastrinstimulation 22

4.7. Vergleich der durch intragastrische Titration gemessenen H^+-Sekretion bei verschiedenen Patientengruppen 23

4.7.1. Basalsekretion

4.7.2. H^+-Sekretion nach Peptonegabe

4.7.3. H^+-Sekretion nach Stimulation mit Pentagastrin

4.7.4. Vergleich der Gipfelsekretion nach Stimulation mit Peptonen und Pentagastrin

4.8. Vergleich der durch fraktionierte Sammlung und intragastrische Titration ermittelten H^+-Sekretion 25

4.8.1. Basalsekretion

4.8.2. Pentagastrin-Gipfelsekretion

4.8.3. Verhältnis der Peptone-Gipfelsekretion zur Pentagastrin-Gipfelsekretion

4.9. Vergleich der maximalen Gastrinkonzentration und der integrierten Gastrinkonzentration nach Stimulation mit Peptonen bei den verschiedenen Patientengruppen 27

4.1o. Korrelation zwischen der Gastrinstimulation und der Gipfelsekretion nach Peptonegabe 28

Seite

5. DISKUSSION

5.1. Intragastrische Titration 29

5.2. Peptone als Stimulus der Gastrinfreisetzung und der H^+-Sekretion 3o

5.3. H^+-Sekretion bei verschiedenen Patientengruppen 31

5.3.1. Einfluß der Säurepufferung auf die H^+-Sekretion

5.3.2. H^+-Sekretion nach der Stimulierung mit Petonen

5.4. Gastrinfreisetzung auf Peptonegabe bei verschiedenen Patientengruppen 36

5.5. Bedeutung des Gastrins für die Regulation der H^+-Sekretion 38

6. ZUSAMMENFASSUNG 4o

7. LITERATURVERZEICHNIS 42

1. EINLEITUNG

Die Einwirkung sauren Magensaftes auf die Schleimhaut des Duodenums ist ein entscheidender Faktor in der Pathogenese des Ulcus duodeni(71).
Eine Hypersekretion hat daher für die Entstehung eines Ulcus große Bedeutung(31).
Auf maximale exogene Stimulation wird nach übereinstimmenden Untersuchungen bei Patienten mit Ulcus duodeni eine höhere H^+-Sekretion gefunden als bei gesunden Probanden (18, 29, 31). Hierfür wird eine erhöhte Belegzellmasse verantwortlich gemacht (7, 9 , 49).
Von Untersuchungen am Hund sind mehrere Mechanismen der Säurestimulation durch Nahrungsaufnahme bekannt. In der cephalischen Phase kommt es zu einer vagalen Stimulation der Belegzellen, zum einen auf direktem Wege (5o) und zum anderen indirekt auf humoralem Wege über die Freisetzung von Gastrin (48), das auf die Belegzelle stimulierend einwirkt. Auf Nahrungsinstillation in den Magen erfolgt eine direkte Stimulation der Belegzelle durch Dehnung (24) und chemische Wirkung (1o, 11, 35, 36). Weiterhin wird Gastrin durch Dehnung (25) und durch chemische Einwirkung von Polypeptiden und Aminosäuren auf das Antrum (16, 17) freigesetzt. Die stimulierte Gastrinfreisetzung wird durch Ansäuerung des Antrums mit einem pH-Abfall unter 3 beseitigt. Schließlich führt die Dehnung der Belegzellen auch zu einer Gastrinfreisetzung (oxyntopylorischer Reflex) (14) und die Dehnung des Antrums zu einer Stimulation der Belegzellen über den pylorooxyntischen Reflex (12). In der intestinalen Phase wird die Säuresekretion durch die Freisetzung von Gastrin (45) und Enterooxyntin (13) stimuliert.
Die Säurestimulation durch eine Scheinmahlzeit (4o) und durch Nahrungsaufnahme (18, 23, 58, 59) konnte auch beim Menschen nachgewiesen werden. Die radioimmunologische Serumgastrinbestimmung zeigte hierbei den Anstieg der Gastrinkonzentration (4, 2o, 3o, 4o, 43, 66).

Das Gastrin ist ein starker Stimulus der H^+-Sekretion (42) und wird in Zellen der antralen und duodenalen Schleimhaut, den G-Zellen, gebildet (5). Im Serum liegt Gastrin in mehreren Komponenten verschiedener Molekülgröße, Halbwertszeit und biologischer Wirksamkeit vor (52). Versuche, die Mechanismen der Säurestimulation beim Menschen aufzuklären, zeigten die größere Bedeutung der vagalen (4o) und chemischen Stimulation (53) im Vergleich zur Dehnung (3, 61).
Bis vor kurzem war die Messung der Säuresekretion nach Nahrungsaufnahme beim Menschen nur indirekt oder nach Entfernung der Testmahlzeit aus dem Magen möglich. Fordtran und Walsh (18) wendeten dann das Prinzip der intragastrischen Titration bei konstantem pH des Magensaftes zur Messung der Magensäuresekretion an. Das ermöglichte die direkte Bestimmung der Säuresekretion ohne Entfernung der Stimulationslösung aus dem Magen.

2. FRAGESTELLUNG

In der vorliegenden Arbeit soll die Durchführung einer modifizierten Form der intragastrischen Titration beschrieben werden.
Der Anstieg der H^+-Sekretion und der Gastrinkonzentration nach Gabe einer Stimulationslösung in den Magen wurde ermittelt. Die Untersuchungen wurden bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Ulcus duodeni durchgeführt.
Folgende Fragen wurden geprüft:

- Ermöglicht die intragastrische Titration die zuverlässige Messung der H^+-Sekretion?
- In welchem Ausmaß werden die H^+-Sekretion und die Gastrinfreisetzung durch eine Polypeptidlösung stimuliert?
- Bestehen Unterschiede in der H^+-Sekretion und der Gastrinfreisetzung zwischen Normalpersonen und verschiedenen Patientengruppen?
- Gibt es Zusammenhänge zwischen der Höhe der stimulierten H^+-Sekretion und Gastrinfreisetzung?

3. METHODIK

3.1. Prinzip der intragastrischen Titration

Nach dem von Fordtran und Walsh (18) beschriebenen Prinzip der intragastrischen Titration wird die H^+-Sekretion des Magens aus der Menge an Base bestimmt, die erforderlich ist, ein vorgegebenes pH des Magensaftes aufrechtzuerhalten. Bei der Titration mit einer $NaHCO_3$-Lösung werden die sezernierten Wasserstoffionen nach der folgenden Reaktion neutralisiert:

$$H^+ + HCO_3^- \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons H_2O + CO_2$$

Die zum Erreichen eines konstanten pH erforderliche Menge HCO_3^- kann unter folgenden Bedingungen der sezernierten Säuremenge gleichgesetzt werden (60):

- Die H^+-Konzentration des Magensaftes muß im Vergleich zu der HCO_3^--Konzentration des Titrans gering sein, sodaß die durch die Titration bedingte Volumenvergrößerung vernachlässigt werden kann.
- Die H^+-Konzentration muß ausreichend hoch sein, damit das entstehende CO_2 die Titration nicht beeinflußt. Der durch das CO_2 verursachte Fehler hängt logarithmisch vom pH ab, entsprechend der Henderson-Hasselbach'schen Gleichung

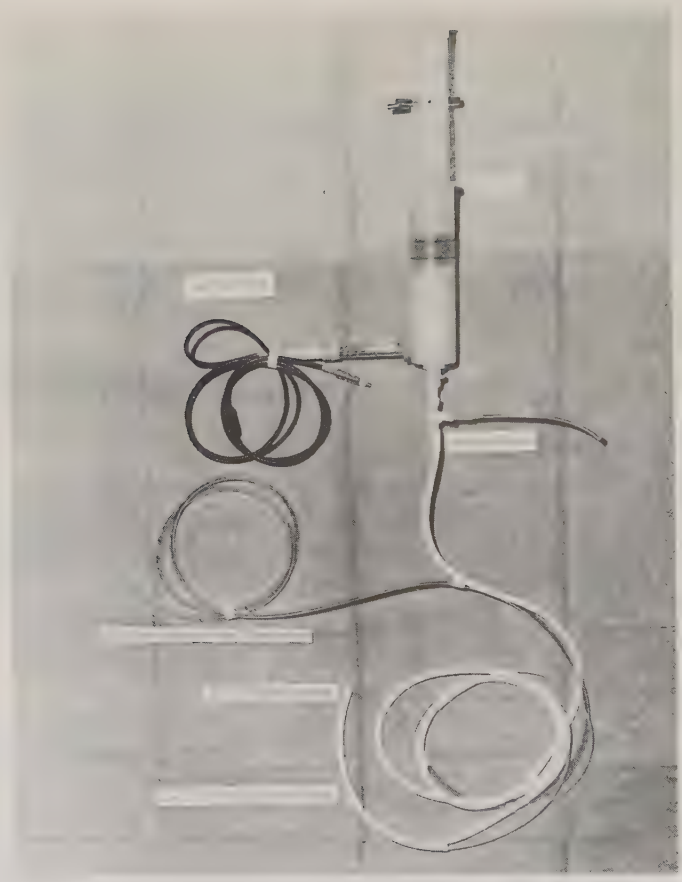
  $$\left(pH = pK + \log \frac{\text{Base}}{\text{Säure}} \right).$$

Nach Untersuchungen von Fordtran und Walsh (18) sind diese Bedingungen für die Titration der Magensäure mit $NaHCO_3$ zwischen pH 2,5 und pH 5,5 erfüllt.

3.2. Ausführung der intragastrischen Titration

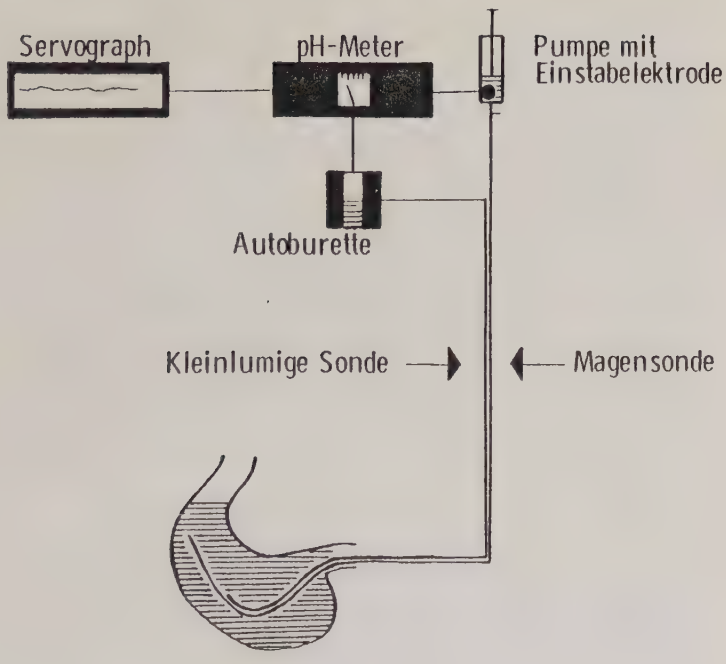
Die kontinuierliche Titration der Magensäure erfordert eine fortlaufende Registrierung des intragastrischen pH und eine ausreichende Durchmischung des Magensaftes, um ein gleiches pH aller Magenkompartimente nach Zugabe der $NaHCO_3$ - Lösung zu gewährleisten. Dazu wurde das von Fordtran und Walsh beschriebene Verfahren modifiziert.
An einer röntgendichten Magensonde (16 Charr.) wurde eine zusätzliche kleinlumige Sonde (1,o x 1,5 mm) fixiert (Abb. 1).
Die Spitze der kleinlumigen Sonde kam in Höhe der oberen seitlichen Öffnungen der Magensonde, 1o cm oberhalb deren Spitze, zu liegen. Dieses Sondensystem wurde in den Magen vorgeschoben. Unter Röntgendurchleuchtung wurde die Spitze der Magensonde in das Antrum gelegt, wobei sich dann die Öffnung der kleinlumigen Sonde im Fundus befand.

Die Magensonde wurde an eine 5o ml Perfusor-Spritze angeschlossen (Abb. 1, Abb. 2). Über die Magensonde wurde bei Linksseitenlage der Probanden manuell kontinuierlich Magensaft aspiriert und reinstilliert. Das Transportvolumen betrug etwa 15o - 2oo ml/min. Falls das Volumen des Magensaftes keine ausreichende Umwälzung ermöglichte, wurden geringe Mengen o,9%iger NaCl-Lösung (37 ^{o}C) in den Magen vorgegeben (etwa 5o ml/15 min). Über einen zwischen dem Konus der Spritze und der Magensonde angebrachten Dreiwegehahn konnte aspirierte Luft und CO_2 aus der Spritze entfernt werden.
Der Magensaft umspülte in der Spritze eine dort seitlich mit Hilfe eines Gummistopfens eingelassene Einstab-Elektrode (GK 24o1 B, Radiometer Copenhagen).



Sondensystem mit eingebauter pH-Elektrode zur intragastrischen Titration

Abb. 1



Untersuchungsanordnung der intragastrischen Titration

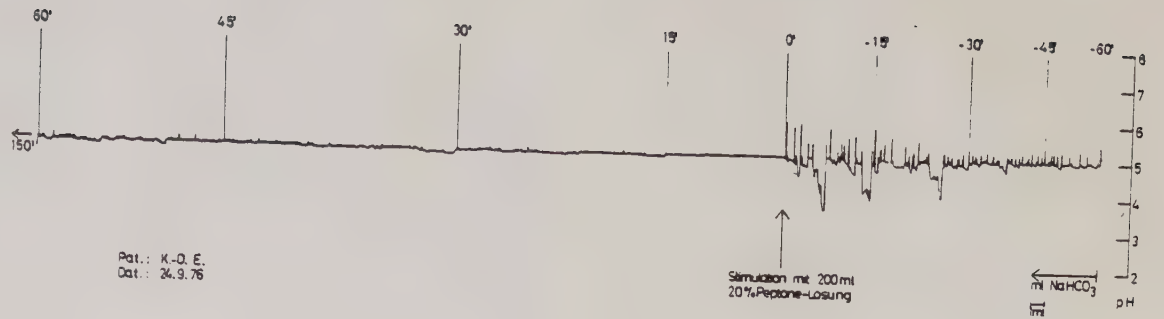
Abb. 2

Nach Eichung der Elektrode mit einem Standard-Acetat-Puffer pH 4,62 (Merck) konnte das aktuelle pH des Magensaftes an einem pH-Meter (Titrator TTT2, Radiometer Copenhagen) abgelesen werden.
Ein Registriergerät (Servograph pen drive, REA 31o, Radiometer Copenhagen) schrieb das gemessene pH im Zeitverlauf mit (Abb. 3).
Die kleinlumige Sonde stand über einen Verbindungsschlauch mit einer mit o,5 n $NaHCO_3$-Lösung gefüllten Autobürette (ABU 12, Radiometer Copenhagen) in Verbindung. Das pH-Meter regelte über die Autobürette die Zugabe von $NaHCO_3$ in den Magen dermaßen, daß eine H^+-Konzentration von pH 5 aufrecht erhalten blieb.
Der Verbrauch an $NaHCO_3$-Lösung wurde durch den Papiervorschub des Servographen gemessen und in ml für jeweils 15 min abgelesen.
Abbildung 3 zeigt eine Originalregistrierung.
Durch die Beurteilung der Stabilität des aktuellen intragastrischen pH war die Überprüfung der ausreichenden Durchmischung des Magensaftes und der Verteilung der $NaHCO_3$-Lösung möglich.
Mit Hilfe der Gleichung

$$\frac{\text{mval } H^+}{15 \text{ min}} = \frac{\text{ml } HCO_3^-}{15 \text{ min}} \times \text{Normalität der } NaHCO_3\text{-Lösung}$$

konnte die H^+-Sekretionsrate pro 15 min nach Bestimmung der Normalität der $NaHCO_3$-Lösung durch Titration gegen eine 1 n HCl-Lösung (Merck) errechnet werden.
Die beschriebene intragastrische Titration diente zur Messung der basalen und der durch Pentagastrin sowie durch Peptoneinstillation in den Magen stimulierten H^+-Sekretion.

Abb. 3



Registrierung des Magensaft-pH-Wertes und der Titration: der Papiervorschub gibt den Verbrauch an $NaHCO_3$-Lösung an.

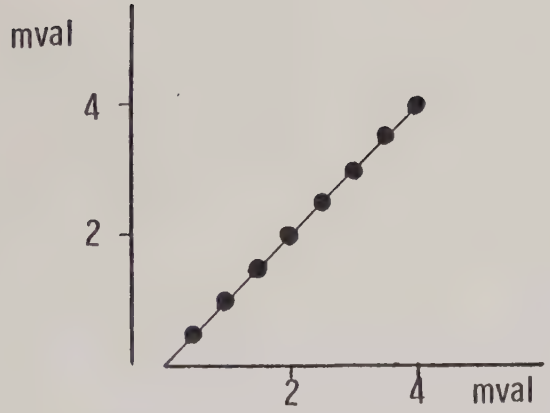
3.3. Überprüfung der intragastrischen Titration

3.3.1. Einfluß der Peptonelösung auf die Titration

Die Untersuchung des Einflusses von Peptonen auf die Titration von HCl mit $NaHCO_3$ erfolgte mit einer in-vitro-Titration.
Jeweils o,5 ml 1 n HCl wurden in einem 5o ml Titriergefäß zu 2o ml vorher auf pH 5 titrierter 2o%iger Peptonelösung vorgegeben und der Verbrauch an o,5 n $NaHCO_3$-Lösung zur Rücktitrierung auf pH 5 gemessen. Der Verbrauch an Base wurde mit der vorgegebenen Säuremenge verglichen (Abb. 4).

3.3.2. Erfassungsrate in den Magen vorgegebener HCl-Lösung durch intragastrische Titration

Zur Überprüfung der Erfassung einer definierten in den Magen vorgegebenen Säuremenge durch intragastrische Titration wurde an dem verwendeten Sondensystem zusätzlich eine weitere kleinlumige Sonde (1,o x 1,5 mm) befestigt. Die Spitze dieser Sonde kam 2o cm oberhalb der Spitze der Magensonde, also im Magenfundus, zu liegen.
Bei einer Patientin mit Anacidität des Magensaftes ergab die intragastrische pH-Messung über einen längeren Zeitraum mit Titration des Magensaftes mit Hilfe von o,1 n HCl auf pH 5 am Anfang und Ende der Messung, daß kein die Bestimmung der Erfassungsrate vorgegebener Säure störendes alkalisches Sekret gebildet wurde.
Durch die zweite kleinlumige Sonde wurden erstens in 5-Minuten-Abständen 1o ml, dann 2o ml o,1 n HCl als Bolus, zweitens mit einem Perfusor kontinuierlich etwa 1o ml o,1 n HCl in fünf Minuten - ausgehend von pH 5 - instilliert und durch intra-



Titration von HCl mit $NaHCO_3$ gegen pH 5 in einer Peptonelösung

Ordinate: Verbrauch an HCO_3^- in mval

Abszisse: Vorgabe an H^+ in mval

Abb. 4

gastrische Titration erfaßt. Der Quotient aus der verbrauchten Menge $NaHCO_3$ bei der Titration gegen pH 5 und der Menge der vorgegebenen Säure ergab die Erfassungsrate bei stoßweiser und kontinuierlicher Instillation der HCl-Lösung.

3.4. Stimulation der Gastrinfreisetzung und der H^+-Sekretion durch Peptone

Zur physiologischen Stimulation der Gastrinfreisetzung und der Magensäuresekretion ist eine Testmahlzeit geeignet, die Polypeptide und Aminosäuren enthält (17, 53). Dies trifft für Peptone zu (16). Peptone entstehen durch peptische Hydrolyse aus Proteinen und enthalten vorwiegend Polypeptide und in geringen Mengen freie Aminosäuren. Beim Menschen rufen Peptone eine starke H^+-Sekretion und Gastrinfreisetzung hervor (32, 33, 34, 7o).
Herstellung der Stimulationslösung:
4o g Peptone (Bacto-Peptone; Difco, Detroit) wurden in o,9% NaCl-Lösung gegeben. Es wurden 2oo ml 2o% (w/v) Peptonelösung hergestellt. Die Osmolalität betrug etwa 1ooo mosmol/kg, das pH lag bei 7,1.
Für die Verwendung der Peptonelösung zur Stimulation bei intragastrischer Titration gegen pH 5 wurde sie mit 1n HCl auf pH 5 titriert. Dazu waren etwa 12 ml 1 n HCl erforderlich. Diese Peptonelösung von pH 5 wurde in den Magen instilliert. Bei pH 5 erfolgt keine weitere Spaltung der Peptidbindungen durch Pepsin, da das pH-Optimum von Pepsin bei pH 1,8 liegt und oberhalb pH 4 die proteolytischen Enzyme des Magensaftes inaktiviert sind. Deshalb wurde die Bestimmung der sezernierten Magensäure nicht durch Entstehung weiterer Pufferwirkung bei Gabe der Peptone in den Magen gestört.

3.5. Peptonekonzentration im Magensaft

Die Konzentrationsabnahme der Peptone im Magensaft kann bestimmt werden, indem der Peptonelösung geringe Mengen einer radioaktiven Substanz zugeführt werden. Die spezifische Aktivität des Magensaftes ist dann ein Maß für die Peptonekonzentration.

Ausführung:

Der Peptonelösung wurde soviel Vitamin B_{12}- ^{57}Co (Cyanocobalamin Amersham-Buchler) beigegeben, daß die Aktivitätskonzentration etwa 1oo cpm/ml Peptonelösung betrug. Nach Instillation in den Magen wurden in 15-Minuten-Abständen Magensaftproben gewonnen, deren Aktivität an ^{57}Co mit einem Szintillationszähler ermittelt wurde. Aus dem Verhältnis der ermittelten Aktivität zur Ausgangsaktivität wurde die jeweilige Konzentration der Peptone im Magensaft nach folgender Formel errechnet:

$$\frac{A_x \cdot K_o}{A_o} = K_x$$

A_o : Aktivitätskonzentration des ^{57}Co in der Stimulationslösung vor Instillation in den Magen

A_x : Aktivitätskonzentration des ^{57}Co im Magensaft zum jeweiligen Bestimmungszeitpunkt

K_o : Peptonekonzentration der Stimulationslösung vor Instillation in den Magen

K_x : Peptonekonzentration im Magensaft zum jeweiligen Bestimmungszeitpunkt

3.6. Stimulation der H^+-Sekretion mit Pentagastrin

Mit der intragastrischen Titration wurde auch die H^+-Sekretion nach Stimulation mit Pentagastrin in einer optimalen Dosierung von 6 ug/kg Körpergewicht s.c. (47, 55) bestimmt.

3.7. Fraktionierte Magensekretionsanalyse

Über die nach 3.2. gelegte Magensonde konnte die basale und die mit Pentagastrin stimulierte Magensekretion durch fraktionierte Sammlung des Sekrets bestimmt werden. Nach vollständiger Entleerung des Magens wurde das basale Sekret über 2 x 15 min mit einer 2o ml-Rekordspritze aspiriert. Nach Stimulation mit Pentagastrin erfolgte die Sammlung über 4 x 15 Minuten. Die H^+-Konzentration des Sekrets wurde durch Titration mit o,1 n NaOH gegen pH 7 ermittelt. Aus der H^+-Konzentration und dem Volumen einer Fraktion konnte die H^+-Sekretion in mval H^+/15 min errechnet werden (56).

3.8. Durchführung der Untersuchungen

Bei den über mindestens 1o Stunden nüchternen Probanden wurde das Sondensystem entsprechend den Angaben unter 3.2. in den Magen gelegt.
Die Untersuchungen begannen mit der Messung der Basalsekretion durch fraktionierte Sammlung des Magensaftes. Die Reinstillation von etwa 5o ml Magensaft oder o,9%iger NaCl-Lösung ermöglichte dann die Durchführung der intragastrischen Titration. Nach Erreichen eines konstanten pH 5 wurde die basale H^+-Sekretion über 2 x 15 min, bei 15 von 34 Probanden über 4 x 15 min gemessen.

Anschließend wurde die Peptonelösung über die Magensonde in den Magen instilliert und die stimulierte H^+-Sekretion über 12 x 15 min, bei 12 von 34 Probanden über 1o x 15 min bestimmt. (Bei diesen 12 Probanden war die Untersuchung in der vorgesehenen Dauer wegen mangelnder Kooperation nicht möglich).
Während der Messung der basalen und der durch die Peptonelösung stimulierten H^+-Sekretion in 15-Minuten-Abständen aus der Armvene entnommenes Blut diente zur radioimmunologischen Serumgastrinbestimmung. Die Lagerung des gewonnenen Serums bis zur Durchführung der Gastrinbestimmung erfolgte bei - 2o ^oC.
Im Anschluß an die Messung der durch Peptone stimulierten H^+-Sekretion oder an einem gesonderten Tag wurde die Bestimmung der durch Pentagastrin stimulierten H^+-Sekretion durch fraktionierte Sammlung und intragastrische Titration des Magensaftes vorgenommen, bei 13 von 34 Probanden konnte aus organisatorischen Gründen oder wegen Nichteinwilligung der Probanden nur eine der beiden Untersuchungen durchgeführt werden. Die Stimulation begann bei fraktionierter Sammlung nach völliger Sekretentleerung aus dem Magen. Falls die intragastrische Titration im Anschluß an die fraktionierte Sammlung erfolgte, wurden wiederum etwa 5o ml Magensaft reinstilliert und auf pH 5 titriert, bevor die Stimulation mit Pentagastrin und die Messung der H^+-Sekretion über ebenfalls 4 x 15 min erfolgte. Bei aufeinanderfolgender Durchführung beider Tests war die Reihenfolge abwechselnd.

3.9. Berechnung der Basalsekretion (BAO) und der Gipfelsekretion (PAO)

Die Addition von zwei über 15 min gemessenen basalen H^+-Sekretionen und anschließende Multiplikation mit zwei ergab die Basalsekretion (BAO) in mval H^+/h bei

fraktionierter Sammlung und intragastrischer Titration. Die Gipfelsekretion (PAO) nach der Stimulation mit Peptonen und Pentagastrin als Maß der stimulierten H^+-Sekretion wurde analog aus den zwei größten aufeinanderfolgenden 15 min-H^+-Sekretionen errechnet (1). Die Pentagastrin-Gipfelsekretion bei fraktionierter Magensekretionsanalyse mit einem Normbereich von 15 - 32 mval H^+/h für Männer (19, 2o, 54) diente zur Einteilung der Probanden nach normaler Sekretion und Hypersekretion.

3.1o. Radioimmunologische Serumgastrinbestimmung

McGuigan wendete das Prinzip des Radioimmunoassays erstmals auf die Bestimmung von Gastrin an (41). Die Bestimmungen wurden nach einer diesem Prinzip entsprechend ausgearbeiteten Methode vorgenommen (2o, 46). Es wurden nach dem Verfahren von Hunter und Greenwood (28) markiertes Gastrin und ein durch Kaninchenimmunisierung mit SHG I gewonnener Antikörper eingesetzt. Der Ansatz erfolgte mit o,5 ml Serum. Die Trennung des antikörpergebundenen von dem freien Gastrin war nach einer Inkubationszeit von 96 Stunden mit dem Ionenaustauscher Amberlite CG-4oo I, OH-Form, zu erreichen. Ein Szintillationszähler ermittelte die Radioaktivität des gebundenen und freien Gastrins über 15 min bzw. 1o ooo cpm. Anhand einer Eichkurve mit SHG I war die Berechnung der Gastrinkonzentration der eingesetzten Seren in pg/ml möglich.
Die untere Nachweisgrenze lag bei 1o pg/ml Serum, die Bestimmungen erfolgten in Dreifachansätzen.
Zur Überprüfung der Richtigkeit wurde jeweils ein Kontrollserum mitbestimmt. Als Kriterium für die Richtigkeit der Bestimmungen diente erstens ein Variationskoeffizient der Dreifachbestimmungen unter

1o% und zweitens ein Wert für das Kontrollserum innerhalb des für das Kontrollserum bekannten Vertrauensbereiches von 2s.

3.11. Berechnung des integrierten Gastrins

Das aus dem Anstieg der Serumgastrinkonzentration berechnete integrierte Gastrin charakterisierte die Gastrinfreisetzung durch die Peptonestimulation. Die Differenz der einzelnen Werte zur Basalkonzentration wurde mit der Zeiteinheit multipliziert und über 9o Minuten und 15o Minuten summiert.

3.12. Patienten

Die in 3.8. beschriebenen Untersuchungen wurden bei 34 Probanden vorgenommen. Es handelte sich um

1) 1o Normalpersonen, die keine Magenerkrankung in der Anamnese und eine H^+-Sekretion im Normalbereich hatten.
2) 5 gesunde Hypersekretoren, die keine Magenerkrankung in der Anamnese hatten.
3) 19 Patienten mit einem gastroskopisch und/oder röntgenologisch gesicherten Ulcus duodeni. Davon hatten:
    a) 14 Patienten eine Hypersekretion
    b) 5 Patienten eine H^+-Sekretion im Normalbereich.

Einige Zusatzuntersuchungen wurden bei vier weiteren Probanden durchgeführt.

3.13. Statistische Auswertung der Ergebnisse

Die statistischen Berechnungen erfolgten unter Zugrundelegung einer logarithmischen Normalverteilung der H^+-Sekretion und der Serumgastrinkonzentration (2o).

Der Mittelwert $\bar{x}$ von n Daten x_i ergab sich aus der Formel:

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=n}^{n} x_i$$

Die Berechnung der Standardabweichung der Stichproben erfolgte nach der Gleichung:

$$s_x = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n} (\bar{x} - x_i)^2}{n - 1}}$$

Aus der Standardabweichung der Stichproben s_x wurde die Standardabweichung des Stichprobenmittels ermittelt:

$$s_{\bar{x}} = \frac{s_x}{\sqrt{n}}$$

Die Angaben in den Diagrammen und Kurven wurden in $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ vorgenommen.

Für den Vergleich zweier Stichproben wurde der Student-t-Test für unverbundene bzw. für verbundene Stichproben angewendet.

Bei unverbundenen Stichproben mit $(n_1 + n_2 - 2)$ Freiheitsgraden wurde aus den Mittelwerten $\bar{x}_1$ und $\bar{x}_2$, den Varianzen s_1^2 und s_2^2 bei n_1 bzw. n_2 Daten die Größe t nach der folgenden Formel berechnet:

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{(n_1-1) \cdot s_1^2 + (n_2-1) \cdot s_2^2}{n_1 + n_2 - 2} \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}}$$

Bei verbundenen Stichproben mit $(n_1 + n_2 - 1)$ Freiheitsgraden ergab sich die Größe t aus der Formel:

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{s_{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}} \sqrt{n - 1}$$

Die Signifikanzgrenzen wurden in den Geigy-Tabellen abgelesen. Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde bei $p < 0{,}05$ angenommen.
Die Berechnungen wurden entsprechend der logarithmischen Normalverteilung durch Einsetzen der Logarithmen der Meßwerte in die Formeln vorgenommen. Sie erfolgten mit Hilfe eines programmierbaren Tischrechners Olivetti 101.
Der Untersuchung einer Korrelation diente die Ermittlung des Pearson-Bravais'schen Korrelationskoeffizienten r aus n Wertepaaren nach der Formel:

$$r = \frac{xy - n\,\overline{xy}}{\sqrt{(x^2 - nx^2) \cdot (y^2 - ny^2)}}$$

Die Koeffizienten A und B der linearen Regressionfunktion

$$Y = A + B\,x$$

wurden nach den Formeln

$$A = \bar{Y} - B\,\bar{x}$$

$$B = \frac{s_{xy}}{s_x^2}$$

errechnet.

Eine Korrelation wurde als signifikant angesehen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit für die Ablehnung der Nullhypothese $p < 0{,}01$.

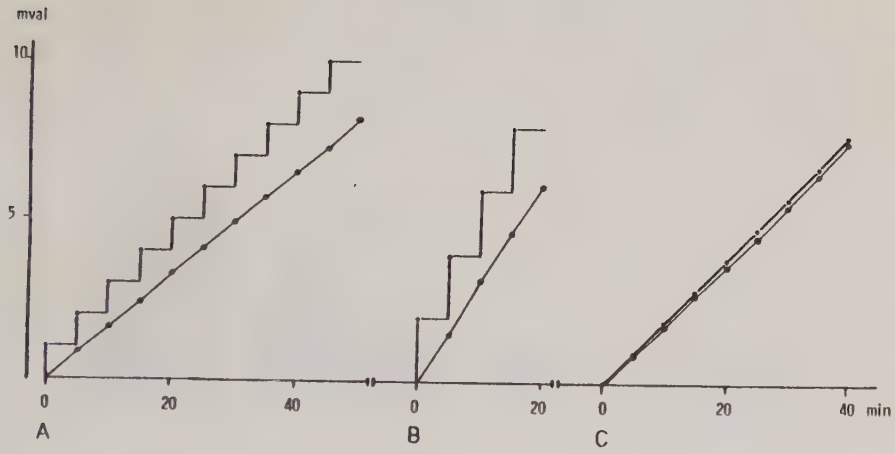
4. ERGEBNISSE

4.1. Überprüfung der intragastrischen Titration

Bei einer Probandin mit einer Anazidität des Magens wurde die Säuremenge definierter in den Fundus vorgegebener Volumina o,1 n HCl-Lösung durch kontinuierliche intragastrische Titration mit o,5 n $NaHCO_3$-Lösung gemessen (s. 3.3.2.).
Die Ergebnisse (Abb. 5) zeigten bei stoßweiser Vorgabe von 1o bzw. 2o ml o,1 n HCl-Lösung, daß unter diesen Bedingungen nur 82% bzw. 78% der Säure durch die Titration im Magen erfaßt wurden. Durch vorangegangene Untersuchungen war sichergestellt worden, daß kein die Bestimmung störendes alkalisches Sekret gebildet wurde. Bei kontinuierlicher Instillation der o,1 n HCl-Lösung in den Fundus (1o ml in 5 min) zeigte sich, daß die Wiedererfassung der Säure durch intragastrische Titration mit 98% nahezu vollständig war.

4.2. H^+-Sekretion nach Flüssigkeitsaufnahme in den Magen

Um zu untersuchen, welche Wirkung die Volumenvergrößerung des Mageninhaltes um 2oo ml durch die Dehnung der Magenwand auf die Säuresekretion ausübt, wurde bei einem Probanden die H^+-Sekretion durch intragastrische Titration nüchtern, nach Gabe von 2oo ml o,9%iger NaCl-Lösung und von 2oo ml 2o%iger Peptonelösung in den Magen gemessen (Abb. 6). Die Basalsekretion des Probanden wurde auch durch fraktionierte Sammlung des Magensaftes gemessen, ebenfalls die durch Pentagastrin stimulierte Sekretion.
Die durch intragastrische Titration ermittelte Basalsekretion fiel innerhalb von 45 min von o,3 mval auf



Überprüfung der Erfassung von in den Magen vorgegebener HCl-Lösung durch intragastrische Titration bei einer Probandin mit Anacidität des Magens

——• Vorgabe an H^+

•—— Verbrauch an HCO_3^-

Ordinate: Angabe von H^+ und HCO_3^-

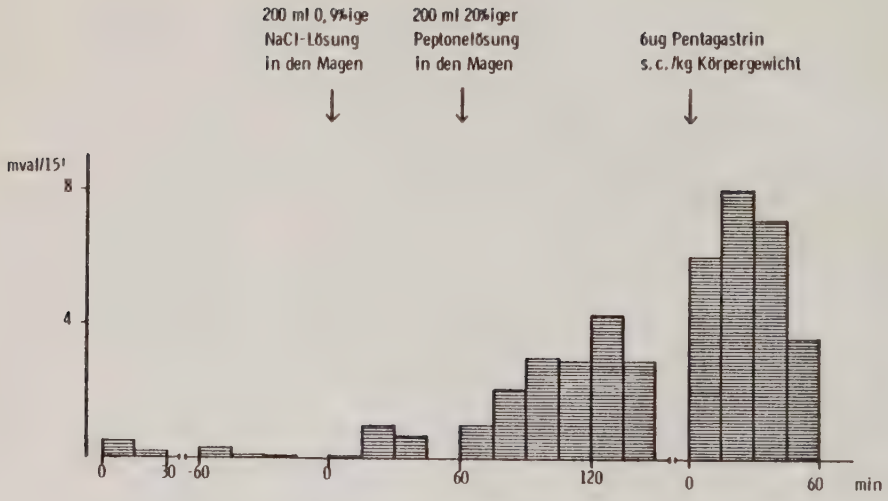
Abszisse: Zeit in min

A: Vorgabe von H^+ durch stoßweise Instillation von je 1o ml o,1 n HCl-Lösung

B: Vorgabe von H^+ durch stoßweise Instillation von je 2o ml o,1 n HCl-Lösung

C: Vorgabe von H^+ durch kontinuierliche Instillation von o,1 n HCl-Lösung

Abb. 5



H^+-Sekretion bei einem Probanden nach Instillation einer NaCl-Lösung und einer Peptone-Lösung in den Magen und nach Stimulation mit Pentagastrin

Ordinate: H^+-Sekretion pro 15 min (mval)

Abszisse: Zeit in min

Abb. 6

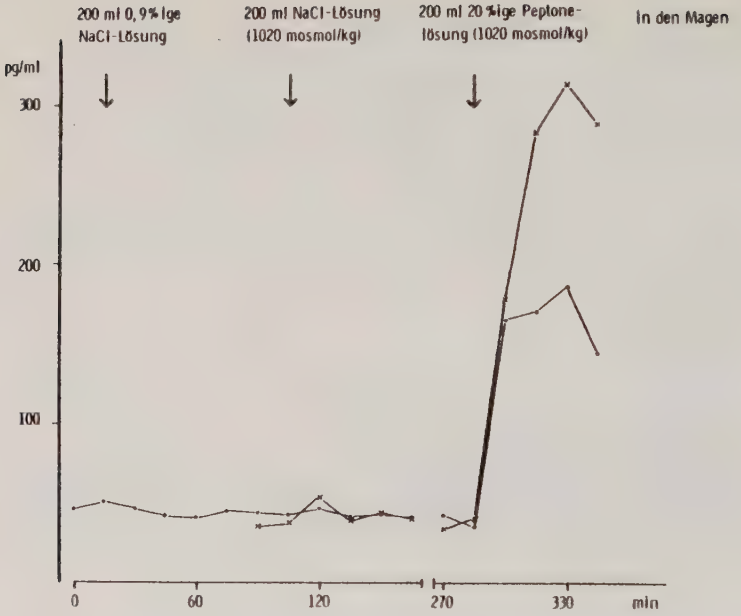
o,o mval H^+/15 min, nach Zufuhr von 2oo ml o,9%iger NaCl-Lösung stieg die H^+-Sekretion nach 15 min auf 1,o mval H^+/15 min, nach 6o min betrug sie wieder o,o mval H^+/15 min. Durch die Peptone wurde eine Sekretion von 4,3 mval H^+/15 min, durch Pentagastrin von 8,o mval H^+/15 min erreicht. Die H^+-Sekretion 15 bis 3o min nach der Gabe der NaCl-Lösung betrug 1/8 der höchsten durch Pentagastrin und 1/4 der höchsten durch Peptone stimulierten Sekretion.

4.3. Charakterisierung der Gastrinstimulation durch Peptone

Zur Abschätzung des Anteils an der Gastrinstimulation durch die Peptonelösung, der durch deren Hyperosmolalität und durch die volumenbedingte Dehnung der Magenwand hervorgerufen wird, wurden bei zwei Probanden die Gastrinkonzentration nach peroraler Gabe von jeweils 2oo ml einer NaCl-Lösung und 2o%iger Peptonelösung derselben Osmolalität (1o8o mosm/kg) bestimmt, bei einem Probanden auch nach Gabe von 2oo ml o,9%iger NaCl-Lösung (Abb. 7). Die o,9%ige NaCl-Lösung bewirkte keine, die hyperosmolale NaCl-Lösung bei einem Patienten keine Veränderung des Gastrinspiegels, bei dem anderen nach 15 min einen Anstieg von 38 pg/ml auf 55 pg/ml. Die weiteren Werte lagen wieder in Höhe des Ausgangswertes. Die Peptonelösung rief einen deutlichen Anstieg von etwa 4o pg/ml auf 187 bzw. 314 pg/ml hervor.

4.4. Konzentrationsabnahme der Peptone im Magen

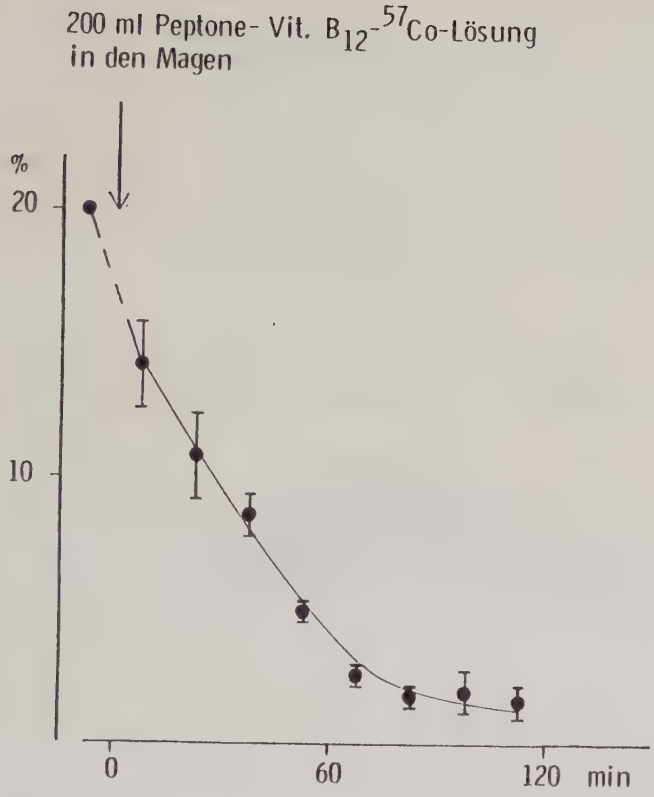
Bei 4 Probanden wurde nach Gabe einer Peptone-^{57}Co-Vit. B_{12}-Stimulationslösung die Aktivität von ^{57}Co im Magensaft über 12o min bestimmt (s. 3.5.) und die Abnahme der Peptonekonzentration errechnet (Abb. 8).



Gastrinkonzentration bei zwei Probanden nach Gabe von NaCl-Lösung (o,9%), NaCl-Lösung (1o2o mosmol/kg) und Peptonelösung (1o2o mosmol/kg) in den Magen

Ordinate: Gastrinkonzentration im Serum (pg/ml)
Abszisse: Zeit in min

Abb. 7



Konzentrationsabnahme der Peptonelösung nach Gabe in den Magen, gemessen an der ^{57}Co-Aktivität einer Peptone-Vit. B_{12}-^{57}Co-Lösung (n = 4, ab 75 min n = 3)

Ordinate: errechnete Peptonekonzentration
Abszisse: Zeit in min

Abb. 8

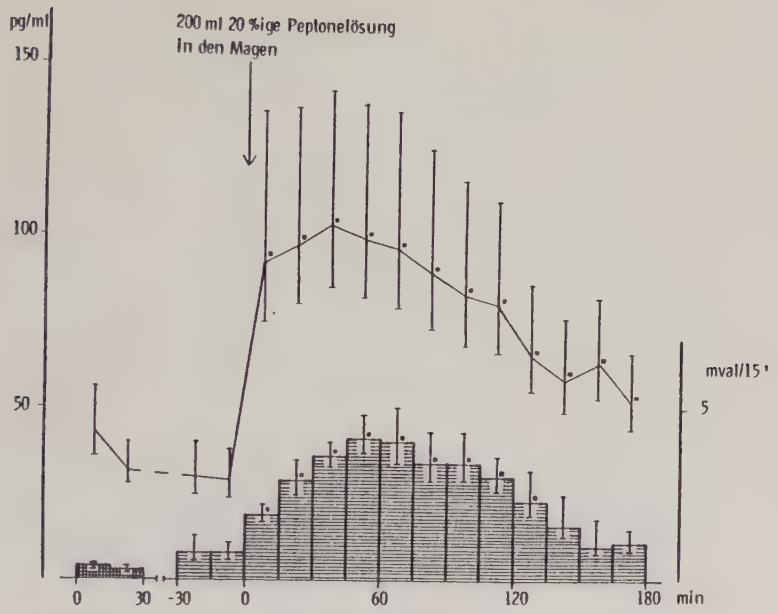
Nach Durchmischung der Peptonelösung mit dem Magensaft betrug die Peptonekonzentration im Mittel etwa 15% und hatte von diesem Zeitpunkt ausgehend eine Halbwertszeit von etwa 3o min. Nach 2 Stunden lag die Peptonekonzentration (n = 3) unter 2%. Bei Vergleich des Verlaufs der Peptonekonzentration der zwei Normalpersonen und der zwei Patienten mit Ulcus duodeni ergab sich kein Hinweis auf einen deutlichen Unterschied der Entleerungsgeschwindigkeit aus dem Magen.

4.5. Basale und stimulierte H^+-Sekretion und Gastrinkonzentration bei verschiedenen Patientengruppen

Die Analyse der basalen H^+-Sekretion wurde durch fraktionierte Sammlung des Magensaftes bei insgesamt 32 Probanden, durch intragastrische Titration bei 33 Probanden durchgeführt. Die Sekretion nach Gabe von Peptonen in den Magen wurde bei 33 Probanden gemessen. Die durch Pentagastrin stimulierte H^+-Sekretion wurde bei 3o Probanden durch fraktionierte Sammlung und bei 25 Probanden durch intragastrische Titration ermittelt. Bei allen 34 Probanden wurde unter basalen Bedingungen und nach der Stimulation mit Peptonen die Gastrinkonzentration im Serum bestimmt.
Die Ergebnisse wurden entsprechend 3.12. in 5 Gruppen differenziert betrachtet.

4.5.1. Normalpersonen

Bei den Normalpersonen (Abb. 9) war die durch fraktionierte Sammlung bei 9 Probanden ermittelte basale H^+-Sekretion $\bar{x}$ = o,3 mval H^+/15 min, bei der intragastrischen Titration erreichte sie $\bar{x}$ = o,7 mval H^+/15 min (n = 1o). Nach der Stimulation mit Peptonen



H^+-Sekretion und Gastrinkonzentration vor und nach Stimulation durch Gabe von 2oo ml 2o% Peptonelösung in den Magen bei

Normalpersonen (n = 1o)

- H^+-Sekretion, gemessen durch frakt. Sammlung
- H^+-Sekretion, gemessen durch intragastr. Titration
- Gastrinkonzentration im Serum
- ■ signifikant gegenüber dem Ausgangswert vor der Stimulation erhöht

Ordinate: links: Gastrinkonzentration im Serum (pg/ml)
rechts: H^+-Sekretion pro 15 min (mval)

Abszisse: Zeit in min

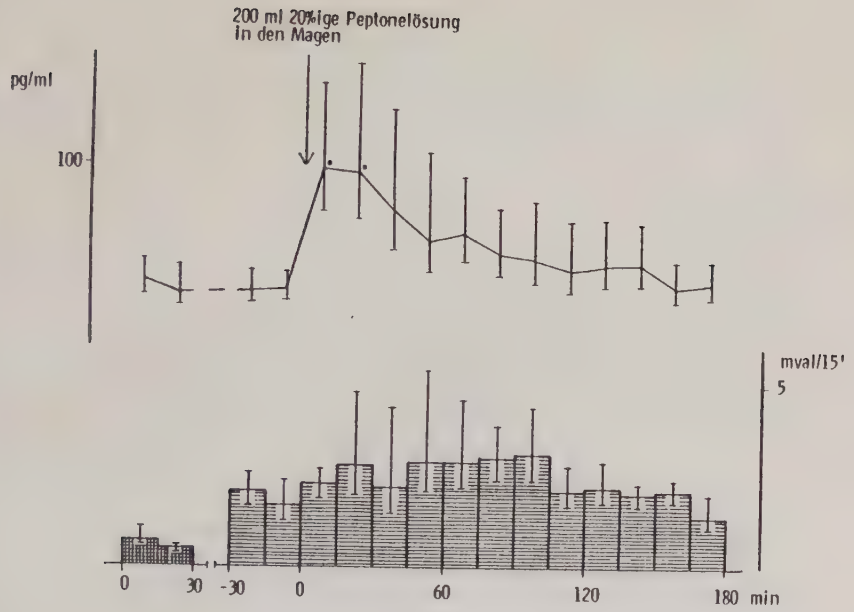
Abb. 9

stieg die H^+-Sekretion bis auf $\bar{x}$ = 4,1 mval H^+/15 min nach 45 Minuten. Sie war vom Beginn der Stimulation bis nach 135 Minuten signifikant gegenüber dem Ausgangswert (Zeitpunkt Null) erhöht.
Die Gastrinkonzentration stieg von $\bar{x}$ = 29 pg/ml auf $\bar{x}$ = 1o3 pg/ml nach 45 Minuten an. Die Kurve der Gastrinkonzentration zeigte einen plateauförmigen Verlauf, die Gastrinkonzentration war bis zum Ende der Bestimmungen signifikant gegenüber dem Ausgangswert erhöht. Da die Untersuchungen nicht bei allen Probanden über 18o Minuten nach der Peptonegabe durchgeführt werden konnten, zeigte sich in den letzten 3o Minuten ein veränderter Verlauf der Gastrinkurve.

Die H^+-Sekretion stieg nach der Stimulation mit Pentagastrin bei fraktionierter Sammlung bis auf $\bar{x}$ = 5,3 mval H^+/15 min (n = 9), bei intragastrischer Titration auf $\bar{x}$ = 7,o mval H^+/15 min (n = 8).

4.5.2. Gesunde Probanden mit Hypersekretion

Die basale H^+-Sekretion bei fünf Probanden dieser Gruppe (Abb. 1o) war $\bar{x}$ = o,6 mval H^+/15 min bei fraktionierter Sammlung und $\bar{x}$ = 1,9 mval H^+/15 min bei intragastrischer Titration. Nach der Stimulation durch Peptone stieg die H^+-Sekretion auf $\bar{x}$ = 3,1 mval H^+/15 min nach 9o Minuten an, war aber zu keinem Zeitpunkt signifikant gegenüber der basalen Sekretion erhöht.
Die Peptone bewirkten einen frühen Anstieg der Gastrinkonzentration von $\bar{x}$ = 32 pg/ml auf $\bar{x}$ = 98 pg/ml nach 15 min. Die Gastrinkonzentration fiel schon nach 45 Minuten auf nicht signifikant erhöhte Werte ab.



H^+-Sekretion und Gastrinkonzentration vor und nach Stimulation durch Gabe von 2oo ml 2o% Peptonelösung in den Magen bei

gesunden Probanden mit Hypersekretion (n = 5)

- H^+-Sekretion, gemessen durch frakt. Sammlung
- H^+-Sekretion, gemessen durch intragastr. Titration
- Gastrinkonzentration im Serum
- ■ signifikant gegenüber dem Ausgangswert vor der Stimulation erhöht

Ordinate: links : Gastrinkonzentration im Serum (pg/ml)
rechts: H^+-Sekretion pro 15 min (mval)

Abszisse: Zeit in min

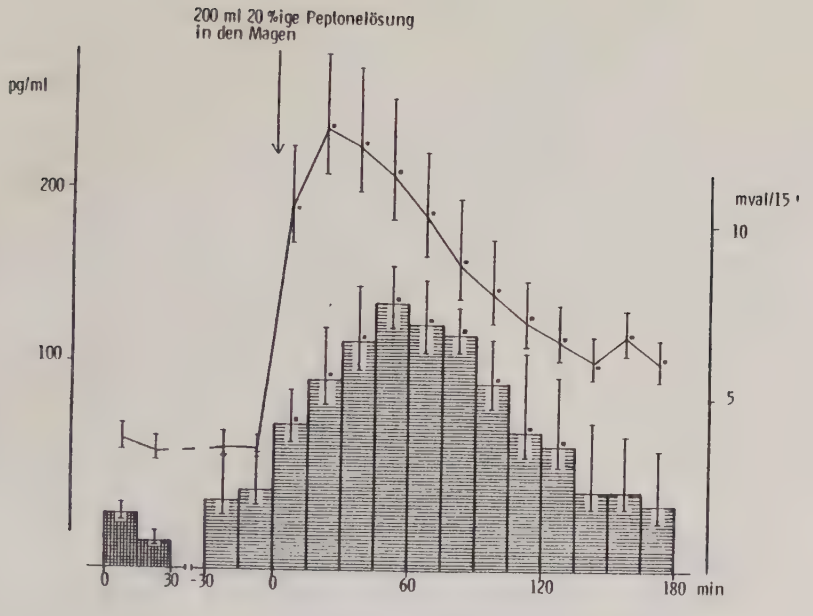
Abb. 1o

4.5.4. Patienten mit Ulcus duodeni und Hypersekretion

Wurden von den Patienten mit Ulcus duodeni die 14 Patienten mit Hypersekretion getrennt betrachtet (Abb. 12), so ergab sich eine Basalsekretion von $\bar{x}$ = 1,3 mval H^+/15 min bei fraktionierter Sammlung und $\bar{x}$ =2,1 mval H^+/15 min bei intragastrischer Titration. Nach der Gabe von Peptonen in den Magen stieg die H^+-Sekretion bis auf $\bar{x}$ = 7,7 mval H^+/15 min nach 45 Minuten an und war bis nach 1o5 Minuten signifikant erhöht.
Die höchste Gastrinkonzentration nach Stimulation betrug $\bar{x}$ = 235 pg/ml bei einer Basalkonzentration von $\bar{x}$ = 5o pg/ml. Der Anstieg war bis zum Ende der Bestimmung signifikant.
Der Verlauf der H^+-Sekretions- und der Gastrinstimulation war ähnlich dem bei der Gesamtgruppe der Patienten mit Ulcus duodeni.
Die durch Pentagastrin stimulierte H^+-Sekretion erreichte $\bar{x}$ = 1o,8 mval H^+/15 min bei fraktionierter Sammlung (n = 13) und 11,1 mval H^+/15 min bei intragastrischer Titration (n = 1o).

4.5.5. Patienten mit Ulcus duodeni und normaler H^+-Sekretion

Bei vier Patienten dieser Gruppe (Abb. 13) wurde die basale H^+-Sekretion mit $\bar{x}$ = o,7 mval H^+/15 min bei fraktionierter Sammlung und $\bar{x}$ = o,4 mval H^+/15 min bei intragastrischer Titration bestimmt. Nach Instillation der Peptonelösung kam es zu einer Stimulation der H^+-Sekretion bis auf $\bar{x}$ = 7,6 mval H^+/15 min nach 75 Minuten, der Anstieg war von der 15. bis 135. Minute signifikant.
Die Gastrinkonzentration erhöhte sich bei den fünf Patienten nach Gabe von Peptonen von $\bar{x}$ = 4o pg/ml auf



H^+-Sekretion und Gastrinkonzentration vor und nach Stimulation durch Gabe von 2oo ml 2o% Peptonelösung in den Magen bei

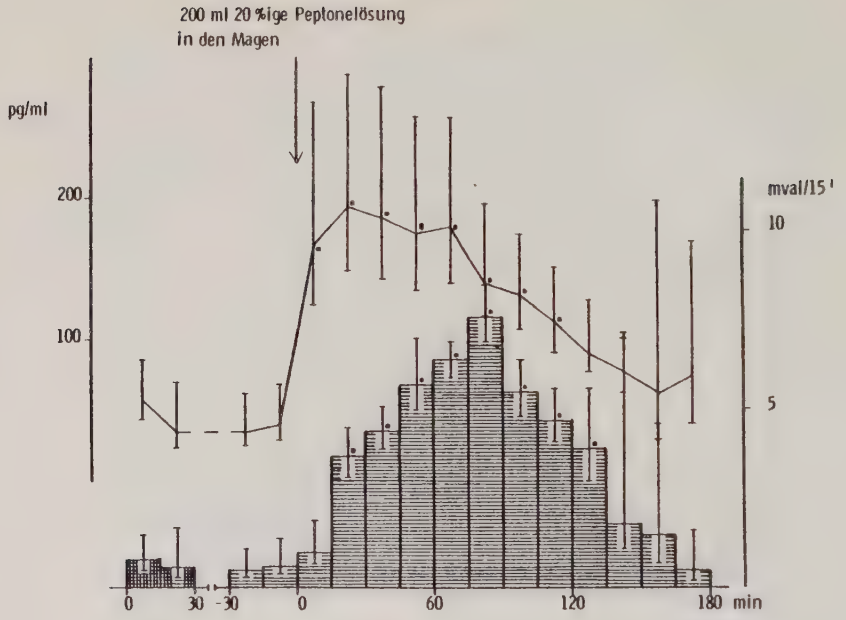
Patienten mit Ulcus duodeni und Hypersekretion (n = 14)

- H^+-Sekretion, gemessen durch frakt. Sammlung
- H^+-Sekretion, gemessen durch intragastr. Titration
- Gastrinkonzentration im Serum
- ■ signifikant gegenüber dem Ausgangswert vor der Stimulation erhöht

Ordinate: links : Gastrinkonzentration im Serum (pg/ml)
rechts: H^+-Sekretion pro 15 min (mval)

Abszisse: Zeit in min

Abb. 12



H^+-Sekretion und Gastrinkonzentration vor und nach Stimulation durch Gabe von 2oo ml 2o% Peptonelösung in den Magen bei

Patienten mit Ulcus duodeni und normaler H^+-Sekretion (n = 4 (H^+-Sekretion, n = 5 (Gastrinkonzentration))

H^+-Sekretion, gemessen durch frakt. Sammlung

H^+-Sekretion, gemessen durch intragastr. Titration

Gastrinkonzentration im Serum

■ signifikant gegenüber dem Ausgangswert vor der Stimulation erhöht

Ordinate: links : Gastrinkonzentration im Serum (pg/ml)
rechts: H^+-Sekretion pro 15 min (mval)

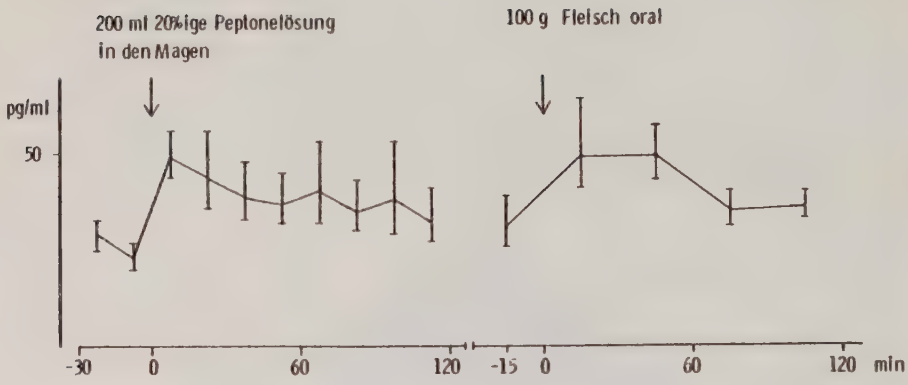
Abszisse: Zeit in min

Abb. 13

$\bar{x}$ = 193 pg/ml nach 3o Minuten. Während der ersten 75 Minuten zeigte sich ein plateauartiger Verlauf der Gastrinkurve, dann erfolgte ein gleichmäßiger Abfall, die Gastrinkonzentration war bis nach 12o Minuten signifikant erhöht.
Die H^+-Sekretion wurde durch Pentagastrin bis auf $\bar{x}$ = 5,6 mval H^+/15 min bei fraktionierter Sammlung (n = 4) und $\bar{x}$ = 6,7 mval H^+/15 min bei intragastrischer Titration (n = 3) gesteigert, daraus ergab sich eine Gipfelsekretion im Normalbereich (PAO $<$ 32 mval H^+/h).

4.6. Überprüfung der Gastrinstimulation

Zur Kontrolle der Befunde wurden bei fünf Probanden, die nach der Peptonegabe einen nur geringen Anstieg des Gastrins zeigten, oral 1oo g rohen, fettarmen Fleisches gegeben und danach die Gastrinkonzentrationen zum Vergleich über 12o Minuten bestimmt (Abb. 14). Nach der Stimulation mit Peptonen stieg die Gastrinkonzentration von $\bar{x}$ = 23 pg/ml auf $\bar{x}$ = 49 pg/ml, bis nach 9o Minuten war sie signifikant erhöht. 3o Minuten nach der Fleischstimulation war die Gastrinkonzentration ebenfalls $\bar{x}$ = 49 pg/ml bei einem Ausgangswert von $\bar{x}$ = 31 pg/ml. Sie blieb bis nach 6o Minuten konstant, der Anstieg war jedoch nicht signifikant.
Beim Vergleich des über 12o Minuten integrierten Gastrins zeigte sich, daß dieses nach der Peptonegabe mit $\bar{x}$ = 1253 pg · min/ml nicht signifikant zu unterscheiden war von dem nach der Fleischgabe, $\bar{x}$ = 115o pg · min/ml.



Gastrinstimulation durch Gabe von 2oo ml 2o% Peptonelösung in den Magen und von 1oo g Fleisch oral bei fünf Probanden

Ordinate: Gastrinkonzentration im Serum (pg/ml)
Abszisse: Zeit in min

Abb. 14

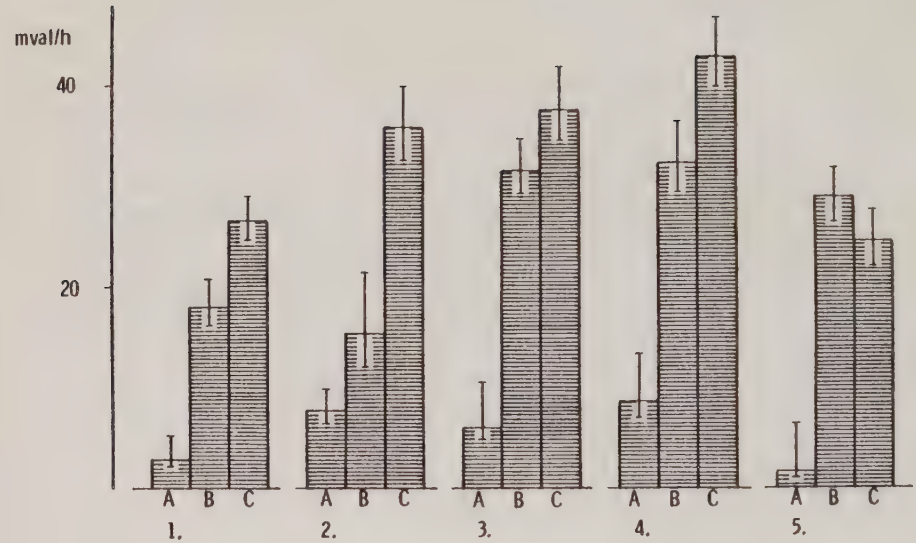
4.7. Vergleich der durch intragastrische Titration gemessenen H^+-Sekretion bei verschiedenen Patientengruppen (Abb. 15)

4.7.1. Basalsekretion

Der Vergleich der durch intragastrische Titration bestimmten Basalsekretion zeigte, daß die Patienten mit Ulcus duodeni und Hypersekretion sich auch durch eine signifikant höhere Basalsekretion BAO: $\bar{x}$ = 8,6 mval H^+/h von den Patienten mit Ulcus duodeni und normaler Sekretion, BAO: $\bar{x}$ = 1,7 mval H^+/h, unterschieden ($p < o,o25$), außerdem auch von den Normalpersonen mit BAO: $\bar{x}$ = 2,8 mval H^+/h ($p < o,o25$).

4.7.2. H^+-Sekretion nach Peptonegabe

Bei dem Vergleich der durch Peptone stimulierten Gipfelsekretion ($PAO_{Peptone}$) hatten die Patienten mit Ulcus duodeni eine höhere Sekretion, $\bar{x}$ = 31,4 mval H^+/h als die Normalpersonen, $\bar{x}$ = 18,o mval H^+/h ($p < o,ooo5$), und die gesunden Hypersekretoren, $\bar{x}$ = 15,3 mval H^+/h ($p < o,oo25$). Die Peptone-Gipfelsekretion der Patienten mit Ulcus duodeni und erstens Hypersekretion, $\bar{x}$ = 32,1 mval H^+/h, und zweitens mit normaler Sekretion, $\bar{x}$ = 28,8 mval H^+/h, war nicht signifikant unterschiedlich ($p < o,35$). Auch der Unterschied der Peptone-Gipfelsekretion der Normalpersonen zu der der gesunden Hypersekretoren war nicht signifikant ($p < o,3o$).



Durch intragastrische Titration gemessene H^+-Sekretion bei verschiedenen Probandengruppen

1. Normalpersonen (n = 1o, 1o, 8)
2. Gesunde Probanden mit Hypersekretion (n = 5,5,4)
3. Patienten mit Ulcus duodeni (n = 18, 18, 13)
4. Patienten mit Ulcus duodeni und Hypersekretion (n = 14, 14, 1o)
5. Patienten mit Ulcus duodeni und normaler H^+-Sekretion (n = 4,4,3)

A: Basalsekretion

B: Gipfelsekretion nach Peptonestimulation

C: Gipfelsekretion nach Pentagastrinstimulation

Ordinate: H^+-Sekretion pro h (mval)

Abb. 15

4.7.3. H^+-Sekretion nach Stimulation mit Pentagastrin

Die Gipfelsekretion nach Stimulation mit Pentagastrin (Normbereich 15 - 32 mval H^+/h) war bei den Normalpersonen, $\bar{x}$ = 26,6 mval H^+/h, signifikant kleiner als bei den gesunden Hypersekretoren, $\bar{x}$ = 35,8 mval H^+/h ($p < o,o5$) und den Patienten mit Ulcus duodeni, $\bar{x}$ = 37,5 mval H^+/h ($p < o,o1$). Auch die Gipfelsekretionen der Patienten mit Ulcus duodeni und erstens Hypersekretion, $\bar{x}$ = 42,7 mval H^+/h, und zweitens normaler Sekretion, $\bar{x}$ = 24,4 mval H^+/h, waren deutlich zu unterscheiden ($p < o,ooo5$).

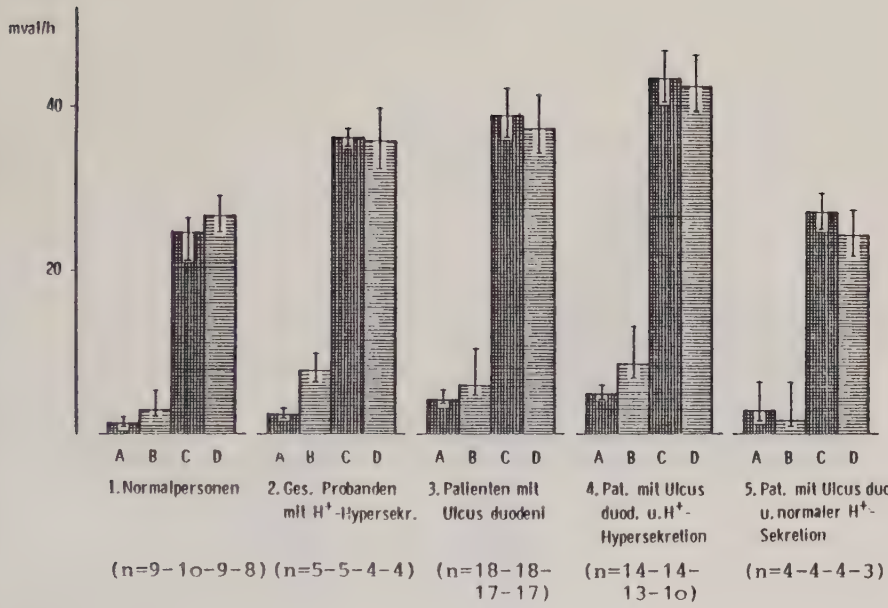
4.7.4. Vergleich der Gipfelsekretion nach Stimulation mit Peptonen und Pentagastrin

Beim Vergleich der durch Peptone und durch Pentagastrin stimulierten Gipfelsekretionen bei den einzelnen Probandengruppen war die Peptone-Gipfelsekretion signifikant kleiner als die Pentagastrin-Gipfelsekretion sowohl bei den Normalpersonen ($\frac{\text{PAO-Peptone}}{\text{PAO Pentagastrin}}$: $\bar{x}$ = o,66, $p < o,o5$) wie auch bei den gesunden Hypersekretoren ($\bar{x}$ = o,43, $p < o,o25$) und bei den Patienten mit Ulcus duodeni und Hypersekretion ($\bar{x}$ = o,8o, $p < o,o125$). Im Gegensatz dazu war bei den Patienten mit Ulcus duodeni und Normalsekretion die Peptone-Gipfelsekretion größer als die Pentagastrin-Gipfelsekretion, jedoch nicht signifikant ($\bar{x}$ = 1,14, $p < o,2o$).

4.8. Vergleich der durch fraktionierte Sammlung und durch intragastrische Titration ermittelten H^+-Sekretion (Abb. 16)

4.8.1. Basalsekretion

Die durch intragastrische Titration ermittelte Basalsekretion war bei mehreren Probandengruppen höher als die Basalsekretion bei fraktionierter Sammlung. Bei den gesunden Hypersekretoren war $\bar{x}$ = 7,7 mval H^+/h bei intragastrischer Titration und $\bar{x}$ = 2,5 mval H^+/h bei fraktionierter Sammlung ($p < o,o1$). Bei den Patienten mit Ulcus duodeni und Hypersekretion war der Unterschied mit $\bar{x}$ = 8,6 mval H^+/h und $\bar{x}$ = 5,o mval H^+/h ebenfalls signifikant ($p < o,o1$). Bei den Normalpersonen war der Unterschied nicht so deutlich, $\bar{x}$ = 2,8 mval H^+/h und $\bar{x}$ = 1,2 mval H^+/h ($p < o,1o$). Zur weiteren Absicherung dieses Befundes der erhöhten Basalsekretion unter den Bedingungen der intragastrischen Titration wurde bei 15 Probanden die intragastrische Titration der basalen Sekretion über 6o Minuten vorgenommen.
Aus den ersten 3o Minuten und den zweiten 3o Minuten wurde ein BAO errechnet (Abb. 17). Es kam zu keinem signifikanten Abfall der H^+-Sekretion, $\bar{x}$ = 4,6 mval H^+/h und $\bar{x}$ = 3,5 mval H^+/h ($p < o,2o$). Weiterhin zeigte die Messung der basalen Säuresekretion durch intragastrische Titration bei einem Patienten mit Ulcus duodeni und Hypersekretion über zwei Stunden (Abb. 18) die anhaltende Erhöhung der Sekretion im Vergleich zur Basalsekretion bei fraktionierter Sammlung.
Bei den Patienten mit Ulcus duodeni und Normalsekretion war die Basalsekretion bei intragastrischer Titration, $\bar{x}$ = 1,7 mval H^+/h, kleiner als bei fraktionierter Sammlung, $\bar{x}$ = 2,9 mval H^+/h, jedoch nicht signifikant ($p < o,1o$).



Basalsekretion und Gipfelsekretion nach Pentagastrinstimulation bei fraktionierter Sammlung und bei intragastrischer Titration

H^+-Sekretion, gemessen durch frakt. Sammlung

H^+-Sekretion, gemessen durch intragastr. Titration

A: Basalsekretion

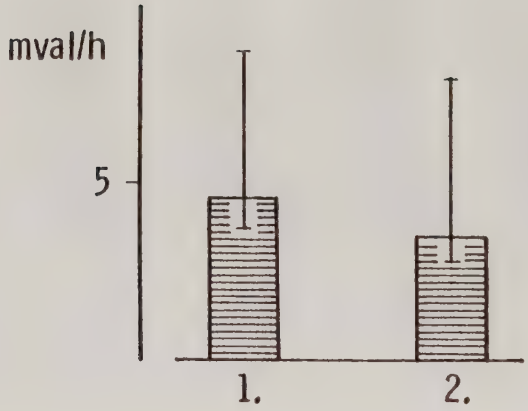
B: Basalsekretion

C: Gipfelsekretion nach Pentagastrinstimulation

D: Gipfelsekretion nach Pentagastrinstimulation

Ordinate: H^+-Sekretion pro h (mval)

Abb. 16



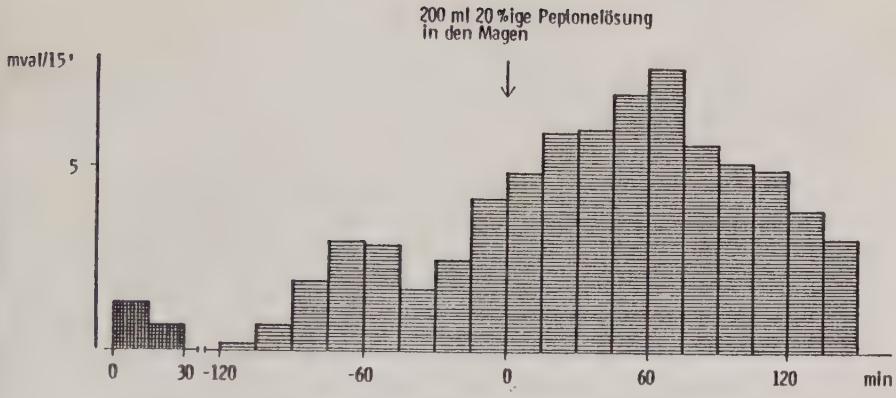
Basalsekretion bei einstündiger intragastrischer Titration (n = 15)

1.: berechnet aus den ersten 3o min der Untersuchung

2.: berechnet aus den zweiten 3o min der Untersuchung

Ordinate: H^+-Sekretion pro h (mval)

Abb. 17



Basale H^+-Sekretion bei Bestimmung durch intragastrische Titration über 12o min bei einem Probanden. Anschließende Stimulation durch Gabe von 2oo ml 2o% Peptonelösung in den Magen.

▦ H^+-Sekretion, gemessen durch frakt. Sammlung

▭ H^+-Sekretion, gemessen durch intragastr. Titration

Ordinate: H^+-Sekretion pro 15 min (mval)

Abszisse: Zeit in min

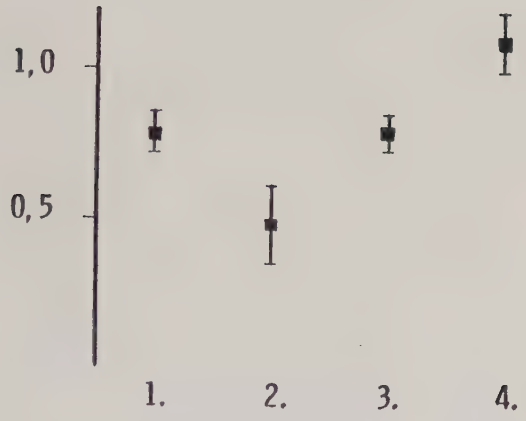
Abb. 18

4.8.2. Pentagastrin-Gipfelsekretion

Die Pentagastrin-Gipfelsekretion war in keiner Gruppe bei der Anwendung der zwei Methoden signifikant verschieden.

4.8.3. Verhältnis der Peptone-Gipfelsekretion zur Pentagastrin-Gipfelsekretion

Da die Pentagastrin-Gipfelsekretion bei Anwendung der intragastrischen Titration und der fraktionierten Sammlung nicht zu unterscheiden waren, und die Einteilung der Probanden nach dem Ergebnis der fraktionierten Sammlung vorgenommen wurde, erfolgte die Charakterisierung der relativen Stimulation durch Peptone im Vergleich zu Pentagastrin durch den Quotienten Peptone-Gipfelsekretion/Pentagastrin-Gipfelsekretion (Frakt. Samml.) (Abb. 19). Bei 4 Probanden, bei denen die Pentagastrin-Gipfelsekretion durch fraktionierte Sammlung nicht ermittelt werden konnte, wurde die durch intragastrische Titration gewonnene Pentagastrin-Gipfelsekretion eingesetzt.
Der Quotient war nahezu identisch bei den Normalpersonen, $\bar{x}$ = o,78, und den Patienten mit Ulcus duodeni und Hypersekretion, $\bar{x}$ = o,79. Dagegen zeigten die gesunden Hypersekretoren eine im Vergleich zu den beiden vorgenannten Probandengruppen signifikant niedrigere relative Stimulation durch Peptone, $\bar{x}$ = o,48 ($p < o,o5$, $p < o,o25$).
Die Patientengruppe mit Ulcus duodeni und normaler H^+-Sekretion jedoch hatte ein Verhältnis der Peptone-Gipfelsekretion zur Pentagastrin-Gipfelsekretion von $\bar{x}$ = 1,1o. Darin unterschied sie sich signifikant von den Normalpersonen ($p < o,o25$) und auch von den Patienten mit Ulcus duodeni und Hypersekretion ($p < o,o25$).



Quotient $\frac{\text{Peptone-Gipfelsekretion}}{\text{Pentagastrin-Gipfelsekretion}}$ bei

1. Normalpersonen (n = 1o)
2. gesunden Probanden mit Hypersekretion (n = 5)
3. Patienten mit Ulcus duodeni und Hypersekretion (n = 14)
4. Patienten mit Ulcus duodeni und normaler H^+-Sekretion (n = 4)

Ordinate: Quotient $\frac{\text{Peptone-Gipfelsekretion}}{\text{Pentagastrin-Gipfelsekretion}}$

Abb. 19

4.9. Vergleich der maximalen Gastrinkonzentration und der integrierten Gastrinkonzentration nach Stimulation mit Peptonen bei den verschiedenen Patientengruppen

Die maximale Gastrinkonzentration war bei den Normalpersonen (Abb. 9) und den gesunden Hypersekretoren (Abb. 1o) signifikant niedriger als bei den Patienten mit Ulcus duodeni (Abb. 11) ($p<o,oo5$, $p<o,o1$).
Die beiden Gruppen der Patienten mit Ulcus duodeni hatten keine signifikant verschiedenen maximalen Gastrinkonzentrationen ($p<o,3o$).
Ebenso verhielt sich das über 9o und 15o Minuten integrierte Gastrin (Tab. 1). Es war bei den Patienten mit Ulcus duodeni mit $\bar{x}$ = 1277o pg · min/ml nach 9o Minuten und $\bar{x}$ = 1669o pg · min/ml nach 15o Minuten signifikant höher als bei den Normalpersonen mit $\bar{x}$ = 5348 pg · min/ml und 72o8 pg · min/ml ($p<o,o1$, $p<o,o125$) und bei den gesunden Hypersekretoren mit $\bar{x}$ = 331o pg · min/ml und $\bar{x}$ = 392o pg · min/ml ($p<o,oo25$, $p<o,oo25$).
Die beiden Gruppen der Patienten mit Ulcus duodeni und die beiden Gruppen der klinisch gesunden Probanden waren bezüglich des integrierten Gastrins jeweils nicht signifikant voneinander verschieden.
Das über 15o Minuten integrierte Gastrin war bei allen Probandengruppen außer bei den gesunden Hypersekretoren signifikant größer als das über 9o Minuten integrierte.
Wie schon in Abb. 1o zu sehen war, wurde bei den gesunden Hypersekretoren die Gastrinsekretion durch Peptone nur kurzfristig stimuliert.

	I: Normal-personen	II: Gesunde Prob. m. Hyper-sekretion	III: Pat. m. Ulcus duodeni	IV: Pat. m. Ulcus duodeni u. Hyper-sekretion	V: Pat. m. Ulcus duodeni u. normaler H^+-Sekretion	I ⟷ II	I ⟷ III	II ⟷ III	IV⟷
A: maximale Gastrinkonz.	1o3 $\pm$ 142 / 85 n=1o	98 $\pm$ 145 / 75 n=5	223 $\pm$ 263 / 2o1 n=19	235 $\pm$ 279 / 2o9 n=14	193 $\pm$ 287 / 148 n=5	p<o,475	p<o,oo5	p<o,o1	p< o
B: integriertes Gastrin (9o min)	5348 $\pm$ 8917 / 42o3 n=1o	331o $\pm$ 6776 / 2272 n=5	1227o $\pm$ 15396 / 11385 n=19	133o7 $\pm$ 16229 / 117o3 n=14	11373 $\pm$ 17691 / 8556 n=5	p< o,25	p< o,o1	p< o,oo25	p< o,
C: integriertes Gastrin (15o min)	72o8 $\pm$ 12776 / 5591 n=1o	392o $\pm$ 8684 / 2638 n=5	1669o $\pm$ 2oo17 / 1491o n=19	1739o $\pm$ 21156 / 153o9 n=14	14893 $\pm$ 226o1 / 11321 n=5	p< o,2o	p<o,o125	p< o,oo25	p<o,
B ⟷ C	p< o,oooo5	p< o,1o	p< o,oooo5	p< o,oooo5	p< o,o1				

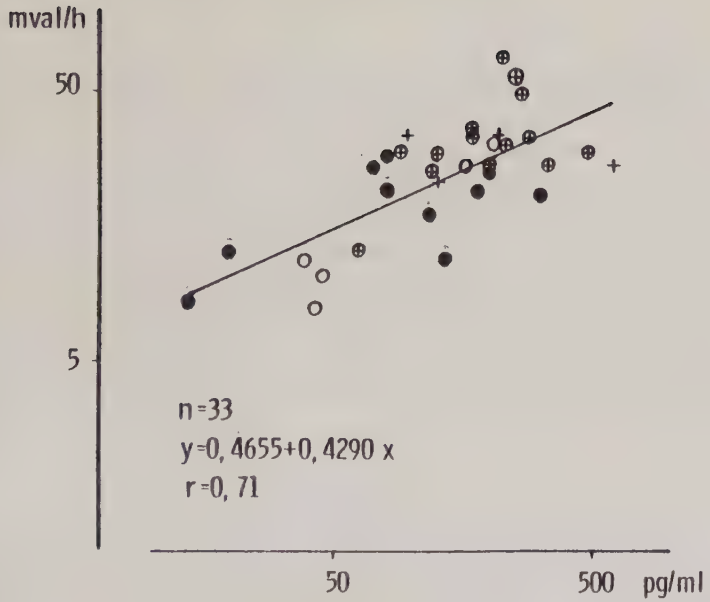
Maximale Gastrinkonzentration und integriertes Gastrin nach Peptonestimulation (Angaben in $\bar{x} \pm$ SEM)

Angabe der Gastrinkonzentration in pg/ml Serum
Angabe des integrierten Gastrin in $\frac{\text{pg x min}}{\text{ml}}$

Tab. 1

4.1o. Korrelation zwischen der Gastrinstimulation und der Gipfelsekretion nach Peptonegabe

Der Zusammenhang zwischen der Gastrinkonzentration im Serum und der H^+-Sekretion nach Gabe von Peptonen in den Magen sollte untersucht werden. Hierbei wurden alle Probanden gemeinsam betrachtet. Der maximale Anstieg der Gastrinkonzentration(= maximale Konzentration nach Peptonegabe vermindert um die basale Konzentration) wurde dazu mit der durch Peptone hervorgerufenen Gipfelsekretion bei 33 Probanden korreliert (Abb. 2o). Die Korrelation war signifikant positiv mit $r = o,71$ ($p < o,ooo5$).



Korrelation zwischen der Gastrinstimulation und der Gipfelsekretion nach Peptonegabe

- ● Normalpersonen (n = 1o)
- ○ gesunde Probanden mit Hypersekretion (n = 5)
- ⊕ Patienten mit Ulcus duodeni und Hypersekretion (n = 14)
- + Patienten mit Ulcus duodeni und normaler H^+-Sekretion (n = 4)

Ordinate: Gipfelsekretion (mval/h)

Abszisse: Anstieg der Gastrinkonzentration im Serum nach Peptonegabe (pg/ml)

Abb. 2o

5. DISKUSSION

5.1. Intragastrische Titration

Zur Beurteilung der H^+-Sekretion des Magens ist es wichtig, diese nach physiologischer Stimulation messen zu können. Die von Fordtran und Walsh (18) angegebene intragastrische Titration ermöglicht es, die H^+-Sekretion nach Gabe einer Testmahlzeit unter Beibehaltung der physiologischen Magen-Darm-Passage zu bestimmen. Dabei kommt es zu einer Stimulation der antralen und der extragastrischen Gastrinfreisetzung. Durch die Aufrechterhaltung eines $pH > 3$ werden die Gastrinfreisetzung und die H^+-Sekretion unabhängig von der Säurehemmung untersucht.

In der vorliegenden Arbeit wurde die intragastrische Titration in modifizierter Form durch Titration mit o,5 n $NaHCO_3$ gegen pH 5 ausgeführt. Wie auch von anderen Untersuchern beschrieben (7o), wurde die pH-Messung extragastrisch vorgenommen. Durch kontinuierliche Umwälzung des Magensaftes wurde die zur Gewährleistung eines in etwa konstanten pH notwendige Durchmischung erreicht (Abb. 3). Durch in vitro-Versuche wurde nachgewiesen, daß durch die Titration mit o,5 n $NaHCO_3$ die Messung der einer Peptonelösung zugeführten Menge HCl möglich ist (Abb. 4). Nach Befunden von Fordtran, Walsh et al. (18, 69) ergibt die intragastrische Titration mit $NaHCO_3$ zuverlässige Ergebnisse bei einem pH zwischen 2,5 und 5,5. Die Überprüfung der intragastrischen Titration bei einer Patientin mit Anacidität erbrachte bei kontinuierlicher Vorgabe von HCl, was den physiologischen Bedingungen der Magensekretion entspricht, eine hohe Wiederfindungsrate von 98% (Abb. 5).
Somit konnte die intragastrische Titration zur Messung

der H^+-Sekretion unter basalen Bedingungen und nach der Stimulation mit einer Peptonelösung und mit Pentagastrin angewendet werden.

5.2. Peptone als Stimulus der Gastrinfreisetzung und der H^+-Sekretion

Polypeptide und Aminosäuren stellen die stärksten physiologischen Stimuli der Gastrinfreisetzung und der H^+-Sekretion dar (53).
Peptone sind deshalb zur Untersuchung der Gastrinfreisetzung und der H^+-Sekretion besonders geeignet. Sie erlauben eine einfache und reproduzierbare Herstellung einer Stimulationslösung, die nach Gabe in den Magen die Anwendung der intragastrischen Titration zur Bestimmung der H^+-Sekretion zuläßt.
Die Gastrinfreisetzung durch Polypeptide und Aminosäuren beruht vor allem auf einer chemischen Stimulation, während die Dehnung eine unbedeutende Rolle spielt (53, 61). Mit der Untersuchung der Gastrinfreisetzung durch eine o,9% NaCl-Lösung und eine NaCl-Lösung sowie eine Peptonelösung gleicher Osmolalität konnte bei zwei Probanden der fehlende Einfluß geringer Dehnung der Magenwand und einer Hyperosmolalität des Mageninhalts auf die Gastrinfreisetzung bestätigt werden (Abb. 7).
Auch die H^+-Sekretion wird größtenteils durch chemische Einwirkung stimuliert, während die Dehnung einen geringen Einfluß hat (3, 53).
Bei einem Probanden wurde die H^+-Sekretion nach Gabe einer NaCl-Lösung als bedeutend geringer als nach Gabe einer Peptonelösung gleichen Volumens gemessen (Abb. 6). Das unterstreicht die vorwiegend chemische Stimulation der H^+-Sekretion.
Für die stimulierende Wirkung einer Peptonelösung ist ihre Verweildauer im Magen wichtig.
Die Bestimmung der Peptonekonzentration im Magen zeigte

zwei Stunden nach Gabe der Peptonelösung einen Abfall auf etwa 1o% des Ausgangswertes (Abb. 8). Obwohl auch die Magensekretion zu einer Abnahme der Peptonekonzentration führt, kann eine weitgehende Entleerung der Peptone aus dem Magen nach 2 Stunden angenommen werden. Ähnliche Befunde wurden von anderen Autoren für die Verweildauer von Aminosäurelösungen (53) mitgeteilt.

5.3. H^+- Sekretion bei verschiedenen Patientengruppen

5.3.1. Einfluß der Säurepufferung auf die H^+-Sekretion

Der Vergleich der durch fraktionierte Sammlung und durch intragastrische Titration bei pH 5 ermittelten basalen H^+-Sekretion zeigt den Einfluß, den der Wegfall hemmender Einflüsse sauren Magensaftes auf die H^+-Sekretion hat. Bei den Probanden mit Hypersekretion, sowohl den gesunden Probanden wie auch den Patienten mit Ulcus duodeni, stieg die H^+-Sekretion nach der Titration des Magensaftes auf pH 5 deutlich an (Abb. 16), bei den Normalpersonen war der Anstieg nicht so deutlich, die Patienten mit Ulcus duodeni und normaler H^+-Sekretion zeigten einen geringen Abfall der H^+-Sekretion. Die intragastrische Titration der basalen H^+-Sekretion über 6o Minuten bei 15 Patienten (Abb. 17) und über 12o Minuten bei einem Patienten (Abb. 18) ergaben das Andauern der erhöhten basalen H^+-Sekretion bei der Titration gegen pH 5. Bergegardh et al. fanden auch bei gesunden Patienten mit einem hohen Pentagastrin-PAO einen Anstieg der basalen H^+-Sekretion durch Neutralisation, nicht jedoch bei Patienten mit Ulcus duodeni (3).
Da die Gastrinkonzentration nach der Titration des Magensaftes nicht anstieg (Abb. 9, 1o, 11, 12, 13),

muß für den Anstieg der Sekretion nach Alkalisierung bei den Patienten mit Hypersekretion neben einer Änderung der Zusammensetzung des Gastrins im Serum eine direkte pH-Abhängigkeit der Belegzellensekretion diskutiert werden, wie sie aus Tierversuchen für die chemische Stimulation der Belegzellen mitgeteilt wurde (1o, 11, 35). Auch eine verminderte intestinale Hemmung der H^+-Sekretion bei fehlender Säurezufuhr in das Duodenum könnte den Anstieg der H^+-Sekretion verursachen.

Keinen eindeutigen Einfluß hat das intragastrische pH dagegen auf die H^+-Sekretion nach der maximalen Stimulation mit Pentagastrin. Der Vergleich der durch fraktionierte Sammlung und durch intragastrische Titration gemessenen Gipfelsekretionen zeigt für keine Patientengruppe einen eindeutigen Unterschied (Abb. 16). Andere Autoren (26) fanden bei der Untersuchung von Normalpersonen nach der Stimulation mit Pentagastrin eine höhere Sekretion bei der intragastrischen Titration im Vergleich zur fraktionierten Sammlung. Zum Teil kann dafür aufgrund der in diesen Untersuchungen im Magen durchgeführten pH-Messung mit der Möglichkeit eines Kontraktes der pH-Elektrode mit der sauren Magenschleimhaut eine Übertitrierung verantwortlich gemacht werden.

5.3.2. H^+-Sekretion nach der Stimulierung mit Peptonen

Peptone rufen eine starke Stimulation der H^+-Sekretion hervor. Konturek et al. konnten zeigen, daß die kontinuierliche Gabe von Peptonen in den Magen einen ähnlichen Anstieg der H^+-Sekretion bewirkt wie die Stimulation mit Pentagastrin bzw. Histamin (32, 33).

Die einmalige Verabreichung einer Peptonelösung stellt einen der natürlichen Nahrungsaufnahme ver-

gleichbaren Reiz auf die H^+-Sekretion dar.
Bei den Normalpersonen und den Patienten mit Ulcus duodeni führte die Gabe von 2oo ml 2o%iger Peptonelösung zu einem starken langanhaltenden Anstieg der H^+-Sekretion (Abb. 9, 11, 12, 13). Die H^+-Sekretion war bei Normalpersonen und Patienten mit Ulcus duodeni im zeitlichen Ablauf ähnlich, woraus auf vergleichbare Stimulationsmechanismen geschlossen werden kann. Die H^+-Sekretion war, gemessen an der Peptone-Gipfelsekretion, bei den Patienten mit Ulcus duodeni jedoch unabhängig von deren H^+-Sekretion nach Pentagastrinstimulation bedeutend höher als bei den Normalpersonen (Abb. 15). Somit hatten die Patienten mit Ulcus duodeni nach physiologischer Stimulation eine höhere H^+-Sekretion als Normalpersonen. Diesen Befund erhoben auch andere Untersucher (18, 23, 69). Da die Einwirkung sauren Magensaftes auf die duodenale Schleimhaut als ein entscheidender Faktor in der Pathogenese des Ulcus duodeni angesehen wird (31), unterstreichen diese Befunde die größere Belastung der duodenalen Schleimhaut durch aggressive Faktoren nach Nahrungsaufnahme bei Patienten mit Ulcus duodeni im Vergleich zu gesunden Probanden, und zwar sowohl bei den Patienten mit Hypersekretion wie auch bei denen mit normaler Sekretion nach maximaler Stimulation mit Pentagastrin.
Die H^+-Sekretion bei den gesunden Hypersekretoren dagegen stieg nach Gabe der Peptonelösung in den Magen nicht signifikant an (Abb. 1o). Die Peptone-Gipfelsekretion war bei diesen Probanden nicht zu unterscheiden von der Peptone-Gipfelsekretion der Normalpersonen (Abb. 15). Diese gesunden Probanden hatten trotz ihrer Hypersekretion nach Pentagastrinstimulation keine erhöhte Produktion sauren Magensaftes bei physiologischer Stimulation.

Die Pentagastrin-Gipfelsekretion wird als ein Maß für die vorhandene Belegzellmasse angesehen (7, 9, 49). Dann drückt das Verhältnis der Peptone-Gipfelsekretion zur Pentagastrin-Gipfelsekretion das Ausmaß der Belegzellstimulation durch Peptone aus. Bei den Normalpersonen betrug die Peptone-Gipfelsekretion 78% der Pentagastrin-Gipfelsekretion, bei den gesunden Hypersekretoren 48%, bei den Patienten mit Ulcus duodeni und Hypersekretion 79% und bei den Patienten mit Ulcus duodeni und normaler Sekretion 11o%. Die Angaben über das Ausmaß der Stimulation der H^+-Sekretion durch die Gabe einer Fleischmahlzeit variieren stark in der Literatur. Ebenfalls eine submaximale Stimulation wurde nach Gabe einer Peptonelösung bei Normalpersonen von anderen Autoren beobachtet (7o). In Untersuchungen von Taylor et al. war die Säuresekretion bei Normalpersonen nach der Gabe eines Fleischextraktes im Vergleich zu derjenigen nach der Pentagastrinstimulation höher (65). Die Patienten mit Ulcus duodeni wiesen dagegen etwa gleich hohe Sekretionen nach der Stimulation mit der Probemahlzeit und mit Pentagastrin auf. Bei den Normalpersonen dieser Untersuchung war die Sekretion nach der Pentagastrinstimulation deutlich niedriger als in der vorliegenden Arbeit. Daraus ist auf Unterschiede des Sekretionsverhaltens der Normalpersonen zu schließen. Fordtran und Walsh beschrieben ebenfalls nach der Gabe eines Fleischextraktes eine relative Stimulation von 86% bei den Normalpersonen und von 116% bei den Patienten mit Ulcus duodeni (18).
In Beobachtungen von Konturek et al. war die Sekretion bei Patienten mit Ulcus duodeni nach einer Pentagastrin- bzw. Histaminstimulation und nach einer Peptonegabe gleich hoch (32, 33). Für die niedrigere relative Sekretion in der vorliegenden Arbeit muß der Einfluß der einmaligen Instillation im Vergleich

zu der kontinuierlichen Gabe der Peptonelösung in den vorgenannten Untersuchungen berücksichtigt werden.

Beim Vergleich der relativen Stimulation in den verschiedenen Patientengruppen war diese bei den Normalpersonen und den Patienten mit Ulcus duodeni und Hypersekretion gleich, während die Patienten mit Ulcus duodeni und normaler Sekretion eine stärkere relative Stimulation zeigten ($p < 0{,}025$). Trotz einer bei diesen Patienten geringeren Belegzellmasse im Vergleich zu den Patienten mit Hypersekretion war bei ihnen, wie oben herausgestellt wurde, die H^+-Sekretion nach Peptonegabe nicht signifikant niedriger als bei den Patienten mit Ulcus duodeni und Hypersekretion.
Für die stärkere relative Stimulation durch physiologische Reize können als Ursache eine quantitativ größere Gastrinfreisetzung, das Vorliegen eines biologisch stärker wirksamen Gastrins und verminderte Hemmmechanismen in Betracht kommen. Diese Befunde werden unterstützt durch Untersuchungen von Lam et al. (37), die bei Patienten mit Ulcus duodeni und Normalsekretion eine stärkere relative vagale Stimulation fanden. Somit muß auch ein stärkerer vagaler Einfluß nach physiologischer Stimulation als Erklärung für die vorliegenden Befunde diskutiert werden.
Die gesunden Hypersekretoren hatten im Gegensatz dazu eine geringere relative Stimulation durch Peptone als Normalpersonen und Patienten mit Ulcus duodeni und Hypersekretion ($p < 0{,}05$, $p < 0{,}025$). Hier könnten zu den oben genannten Mechanismen entgegengesetzte Vorgänge eine übermäßige H^+-Sekretion nach Nahrungsaufnahme mit einer Säurebelastung der Duodenalschleimhaut und den Folgen einer Ulzeration verhindern.

5.4. Gastrinfreisetzung auf Peptonegabe bei verschiedenen Patientengruppen

In der Regulation der Magensäuresekretion ist das Gastrin ein wichtiger Faktor, da es ein starkes Stimulans der Säuresekretion ist (42). Aus zahlreichen Untersuchungen ist bekannt, daß die Gabe einer Testmahlzeit zu einem signifikanten Anstieg der Gastrinkonzentration im Serum führt (4, 2o, 3o, 43, 66).
Der Anstieg der Gastrinkonzentration im Serum gibt das Ausmaß der Sekretion der Gastrin-produzierenden Zellen wieder. Bei der Interpretation der Serumgastrinkonzentrationen muß jedoch ihre Zusammensetzung aus verschiedenen Gastrinarten mit unterschiedlicher Halbwertszeit und biologischer Wirksamkeit berücksichtigt werden (39, 52, 62).
Die parallel zu der Messung der H^+-Sekretion durchgeführte Bestimmung der Serumgastrinkonzentration ergab nach der Gabe von 2oo ml 2o%iger Peptonelösung in den Magen bei allen Patientengruppen einen signifikanten Anstieg auf das etwa dreifache des Ausgangswertes bei den gesunden Patienten und das etwa 4,5-fache bei den Patienten mit Ulcus duodeni (Abb. 9, 1o, 11, 12, 13).
Der über lange Zeit erhöhte Gastrinspiegel, der auch bei weitgehender Entleerung der Peptone aus dem Magen noch anhielt, bestätigt die Freisetzung extragastrischen Gastrins (2o, 43, 63). Trotz veränderter Untersuchungsbedingungen durch den Wegfall der Säurehemmung bei intragastrischer Titration und der Ausschaltung der cephalischen Phase bei der Gabe der Stimulationslösung durch die Magensonde sind die maximalen stimulierten Gastrinkonzentrationen sehr ähnlich den Werten, die nach maximaler Stimulation nach oraler Fleischgabe gemessen wurden (2o).
Diese Befunde zeigen, daß Peptone auch beim Menschen die Gastrinfreisetzung stark und anhaltend stimulieren.

Die Überprüfung der Gastrinstimulation bei einigen Probanden, die nach der Peptonegabe einen sehr geringen Anstieg der Gastrinkonzentrationen aufwiesen, durch perorale Fleischverabreichung bestätigte, daß diese Probanden eine geringe Gastrinfreisetzung auf physiologische Reize hatten (Abb. 14).
Es ergab sich somit eine beträchtliche interindividuelle Schwankung der Gastrinstimulation in allen Probandengruppen.
Übereinstimmend wird von vielen Untersuchern eine höhere Gastrinfreisetzung auf physiologische Stimulation bei Patienten mit Ulcus duodeni mitgeteilt (2, 6, 2o, 22, 27, 4o, 44, 51, 66).
Auch in den vorliegenden Untersuchungen wurden bei den Patienten mit Ulcus duodeni signifikant höhere Gastrinkonzentrationen und integrierte Gastrinwerte - als Maß für die Höhe und Dauer des Anstiegs - gemessen (Tab. 1).
Der steile Anstieg der Gastrinkonzentration bei den Patienten mit Ulcus duodeni kurz nach der Verabreichung von Peptonen in den Magen zeigt die Bedeutung des antralen Gastrins für die höheren Gastrinkonzentrationen bei diesen Patienten. Nach Untersuchungen der Zusammensetzung des durch physiologische Stimulation freigesetzten Gastrins (15, 39, 52, 62, 64, 67) wird bei Patienten mit Ulcus duodeni in der frühen Phase vor allem das little gastrin sezerniert, das vorwiegend dem Antrum entstammt und eine hohe biologische Wirksamkeit hat (68). Die Ursache der vermehrten Gastrinfreisetzung bei Patienten mit Ulcus duodeni kann in einer Hyperplasie der G-Zellen liegen, die von Ganguli et al. (21) beschrieben wurde, die jedoch umstritten ist (38, 57). Auch eine verstärkte Sekretion der einzelnen G-Zelle könnte zu höheren Gastrinkonzentrationen führen (39).
Von einigen Untersuchern wurden bei Patienten mit Ulcus duodeni und normaler Sekretion höhere stimulierte

Gastrinkonzentrationen gefunden als bei Patienten mit Ulcus duodeni und Hypersekretion (8, 2o, 37). Dieser Befund wurde als Ursache erhöhter H^+-Sekretion nach Gabe einer Testmahlzeit bei nicht erhöhter Belegzellmasse herangezogen. Beim Vergleich der maximalen Gastrinkonzentration und des integrierten Gastrins bei den zwei Gruppen der Patienten mit Ulcus duodeni bestand nach der Peptonegabe keine signifikante Differenz (Tab. 1), so daß die obigen Befunde nicht unterstützt werden konnten.
Bei den gesunden Hypersekretoren fiel die Gastrinkonzentration nach der Gabe der Peptone früh wieder ab, während die maximale Gastrinkonzentration etwa gleich hoch war wie bei den Normalpersonen. Eine verminderte Sekretionsleistung der G-Zellen oder geringere Freisetzung duodenalen Gastrins bei diesen Probanden könnten die Ursache dieses Befundes sein.

5.5. Bedeutung des Gastrins für die Regulation der H^+-Sekretion

Die gleichzeitige Untersuchung der Gastrinfreisetzung und der H^+-Sekretion bei Beseitigung der Säurehemmung der Gastrin- und H^+-Sekretion nach der Stimulation mit Peptonen ermöglichte die Betrachtung des Zusammenhangs zwischen der Größe des Gastrinanstiegs im Serum und der stimulierten H^+-Sekretion. Beim Vergleich der einzelnen Gruppen der Patienten waren höhere H^+-Sekretionen auch mit erhöhten Gastrinfreisetzungen verbunden.
Die Patienten mit Ulcus duodeni hatten im Vergleich zu den Normalpersonen signifikant höhere H^+-Sekretionen und Gastrinspiegel nach Peptone-Stimulation. Die gesunden Hypersekretoren hatten keinen deutlichen Anstieg der H^+-Sekretion bei einem sehr kurz erhöhten

Gastrinspiegel. Die Beziehung des Gastrinspiegels und der H^+-Sekretion wurde durch die Berechnung der Korrelation zwischen dem Gastrinanstieg und der Peptone-Gipfelsekretion untersucht. Die positive Korrelation ($r = 0{,}71$, $p < 0{,}001$) unterstützt die Annahme einer Beziehung zwischen der Serumgastrinkonzentration und der H^+-Sekretion nach der Stimulation.
Walsh et al. (69) fanden eine Korrelation zwischen dem Anstieg der Gastrinkonzentration und der relativen H^+-Sekretion nach Gabe einer Aminosäurelösung. Walsh zeigte auch, daß der Anstieg des little gastrin nach Gabe einer Testmahlzeit identisch ist mit der Konzentration des little gastrin, die zum Erreichen derselben H^+-Sekretion durch parenterale Gabe des Gastrins erforderlich ist (67).
Diese Befunde machen die Bedeutung des Gastrins für die vermehrte Säuresekretion auf physiologische Reize bei Patienten mit Ulcus duodeni deutlich und unterstreichen somit die Rolle des Gastrins in der Pathogenese des Ulcus duodeni. Die Ursache der erhöhten Gastrinfreisetzung ist unklar. Sie kann ebenso Folge einer primären Überfunktion der G-Zellen wie einer erhöhten vagalen Stimulation sein.

6. ZUSAMMENFASSUNG

1. Die in der vorliegenden Arbeit beschriebene modifizierte Form der intragastrischen Titration ermöglichte die zuverlässige Messung der Magensäuresekretion unter basalen Bedingungen und nach der Stimulation mit einer Peptonelösung und mit Pentagastrin.
   Dabei blieb die physiologische Magen-Darmpassage der Stimulationslösung erhalten. Die hemmenden Einflüsse der sezernierten Säure auf die Gastrinfreisetzung und die H^+-Sekretion selbst entfielen durch die Aufrechterhaltung eines pH 5 im Magensaft.
2. Die Peptonemahlzeit rief auf vorwiegend chemischem Wege eine starke Gastrinfreisetzung und H^+-Sekretion hervor. Eine Peptonelösung ist geeignet, das Sekretionsverhalten auf physiologische Stimulation hin bei verschiedenen Probandengruppen zu prüfen.
3. Die Alkalisierung des Magensaftes führte bei den Probanden mit Hypersekretion, sowohl bei den gesunden wie auch bei denen mit Ulcus duodeni, zu einem deutlichen Anstieg der basalen H^+-Sekretion. Dies ist als eine Folge des Wegfalls der Säurehemmung der Belegzellen anzusehen. Der Serumgastrinspiegel änderte sich dadurch nicht. Bei den Normalpersonen war dieser Einfluß der Alkalisierung nicht so deutlich.
4. Die H^+-Sekretion nach Peptonestimulation war bei den Patienten mit Ulcus duodeni deutlich höher als bei den gesunden Probanden. Dies galt sowohl für die Patienten mit Ulcus duodeni und Hypersekretion wie auch für diejenigen mit normaler Sekretion nach Pentagastrinstimulation.
   Die an der Pentagastrin-Gipfelsekretion gemessene relative Peptone-Gipfelsekretion war bei den Patienten mit Ulcus duodeni und normaler Sekretion signifikant größer als bei den Normalpersonen.

Deshalb war durch die relative Peptone-Gipfelsekretion in den vorliegenden Untersuchungen eine Diskriminierung der Patientengruppen mit normaler H^+-Sekretion nach Pentagastrin mit und ohne Ulcus duodeni möglich. Ebenso konnte die Gruppe der gesunden Probanden mit Hypersekretion durch ihre niedrige relative Peptone-Gipfelsekretion von den Patienten mit Ulcus duodeni und Hypersekretion differenziert werden.

5. Die Gastrinfreisetzung auf die Peptonemahlzeit hin war bei den Patienten mit Ulcus duodeni signifikant höher als bei den gesunden Probanden.
6. Bei den durchgeführten Untersuchungen der H^+-Sekretion und der Gastrinfreisetzung nach physiologischer Stimulation und unter Entfernung der Säurehemmung zeigte sich ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Gastrinfreisetzung und der Säuresekretion. Bei den Patienten mit Ulcus duodeni entsprach eine im Vergleich zu den gesunden Probanden höhere H^+-Sekretion einer größeren Gastrinfreisetzung. Bei den gesunden Hypersekretoren war das Fehlen einer deutlichen Steigerung der Säuresekretion nach Gabe der Peptonelösung mit nur kurzfristig erhöhten Serumgastrinwerten verbunden. Die Korrelation zwischen dem Anstieg der Gastrinkonzentration und der Peptone-Gipfelsekretion, berechnet von allen Probanden gemeinsam, war signifikant positiv. Diese Ergebnisse weisen auf die Bedeutung des Gastrins für die erhöhte postprandiale H^+-Sekretion bei Patienten mit Ulcus duodeni hin.
   Die Frage, ob die erhöhten Gastrinspiegel durch eine primär gesteigerte Sekretion der G-Zellen oder durch vermehrte vagale Stimulation verursacht werden, ist durch die beschriebenen Untersuchungen nicht zu entscheiden.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Baron, J.H.:
Studies of the basal and peak acid output with an augmented histamine test.
Gut 4, 136 (1963)

2. Becker, H.D., D.D. Reeder, J.C. Thompson:
Effect of truncal vagotomy with pyloroplasty or with antrectomy on food-stimulated gastrin values in patients with duodenal ulcer.
Surgery 74, 58o (1973)

3. Bergegardh, S., U. Knutson, L. Olbe:
The effect of intragastric neutralisation on the gastric acid response to antral distension in man.
Scand. J. Gastroent. 1o, 625 (1975)

4. Berson, S.A., J.H. Walsh, R.S. Yalow:
Radioimmunoassay of gastrin in human plasma and regulation of gastrin secretion.
In: Andersson, S. (ed.), Nobel Symposium 16. Frontiers in Gastrointestinal Hormone Research. Uppsala: Almqvist and Wiksell 1972.

5. Berson, S.A., R.S. Yalow:
Nature of immunoreactive gastrin extracted from tissues of the gastrointestinal tract.
Gastroenterology 6o, 215(1971)

6. Berson, S.A., R.S. Yalow:
Radioimmunoassay in gastroenterology.
Gastroenterology 62, 16o1 (1972)

7. Bock, O.A.A., W.C.D. Richards, L.J. Witts:
The relationship between acid secretion after augmented histamine stimulation and the histology of the gastric mucosa.
Gut 4, 112 (1963)

8. Byrnes, D.J., S.K. Lam, W. Sircus:
The relationship between functioning parietal cell and gastrin cell masses in two groups of duodenal ulcer patients.
Clinical Science and Molecular Med. 5o, 375 (1976)

9. Card, W.I., I.N. Marks:
The relationship between acid output of the stomach following "maximal" histamine stimulation and the parietal cell mass.
Clin. Sci. 19, 147 (196o)

1o. Cieszkowsky, M., S.J. Konturek, W. Obtulowicz, J. Tasler:
Chemical stimulatory mechanism in gastric secretion.
J. Physiol. 246, 143 (1975)

11. Debas, H.T., M.I. Grossman:
Chemicals bathing the oxyntic gland area stimulate acid secretion in dog.
Gastroenterology 69, 654 (1975)

12. Debas, H.T., S.J. Konturek, J.H. Walsh, M.I. Grossman:
Proof of a pyloro-oxyntic reflex for stimulation of acid secretion.
Gastroenterology 66, 526 (1974)

13. Debas, H.T., G.F. Slaff, M.I. Grossman:
Intestinal phase of gastric acid secretion: augmentation of maximal response of Heidenhain to gastrin and histamine.
Gastroenterology 68, 691 (1975)

14. Debas, H.T., J.H. Walsh, M.I. Grossman:
Evidence for oxyntopyloric reflex for release of antral gastrin.
Gastroenterology 68, 687 (1975)

15. Dockray, G.J., I.L. Taylor:
Proceedings: Quantitative estimation of little gastrin in serum following a standard meal.
J. Physiol. (Lond.) 1976, 88 P

16. Elwin, C.-E.:
Gastric acid responsesto antral application of some aminô acids, peptides,and isolated fractions of a protein hydrolysate.
Scand. J. Gastroent. 9, 239 (1974)

17. Elwin, C.-E., G. Nilsson:
Comparison of the effect on gastric acid secretion of some protein compounds releasing gastrin.
Acta Physiol. Scand. 59, Suppl. No. 213 (1963)

18. Fordtran, J.S., J.H. Walsh:
Gastric acid secretion rate and buffer content of the stomach after eating.
J. Clin. Invest. 52, 645 (1973)

19. Fritsch, W.-P.:
Ausarbeitung eines standardisierten Verfahrens zur Bestimmung der Magensaftsekretion.
Düsseldorf: Dissertation 1969

2o. Fritsch, W.-P.:
Die klinische Bedeutung der Serumgastrinbestimmung bei der Ulcuskrankheit.
Düsseldorf: Habilitationsschrift 1974

21. Ganguli, P.C., J.M. Polak, A.G.E. Pearse, J.B. Elder, M. Hegarty:
Antral-gastrin-cell hyperplasia in peptic-ulcer disease.
Lancet 1974/I, 583

22. Gedde-Dahl, D.:
Serum gastrin response to food stimulation and gastric acid secretion in male patients with duodenal ulcer.
Scand. J. Gastroent. 10, 187 (1975)

23. Giles, G.R., C.G. Clark:
Gastric secretion stimulated by meat extract in man.
Scand. J. Gastroent. 1, 159 (1966)

24. Grossman, M.I.:
Stimulation of secretion of acid by distention of denervated fundic pouches in dogs.
Gastroenterology 41, 385 (1961)

25. Grossman, M.I.:
Neural und hormonal stimulation of gastric secretion of acid.
In: Handbook of Physiology, Section 6: Alimentary Canal. Code, C.F. (ed.). Washington, DC, American Physiological Society 2, 835 (1967)

26. Halter, F., M. Keller:
A comparison between intragastric titration and aspiration technique under basal conditions and after food or pentagastrin stimulation.
Dig. Dis. 23, 723 (1978)

27. Hansky, J.M., G. Korman:
Immunoassay studies in peptic ulcer.
In: Sircus, W. (ed.), Clinics in Gastroenterology, Vol. 2, p. 275. Peptic Ulceration. London: W.B. Saunders 1973

28. Hunter, W.M., F.C. Greenwood:
Preparation of ^{131}J jodine labelled human growth hormone of high specific activity.
Nature 194, 495 (1962)

29. Isenberg, J.I., M.I. Grossman, V. Maxwell, J.H. Walsh:
Increased sensitivity to stimulation of acid secretion by pentagastrin in duodenal ulcer.
J. Clin. Invest. 55, 33o (1975)

3o. Ketterer, H., G. Feurle, H.D. Becker, W. Creutzfeldt:
Serumgastrin über 24 Stunden beim Ulcus duodeni und beim Ulcus ventriculi.
26. Tagung Dtsch. Ges. f. Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten 1971

31. Kirsner, J.B., H. Ford:
The gastric secretory response to histalog:
One hour basal and histalog secretion in normal persons and in patients with duodenal and gastric ulcer.
J. Lab. Clin. Med. 46, 3o7 (1955)

32. Konturek, S.J., J. Biernat, J. Oleksy:
Serum gastrin and gastric acid responses to meals at various pH levels in man.
Gut 15, 526 (1974)

33. Konturek, S.J., J. Biernat, J. Oleksy:
Effect of metiamide, a histamine H_2-receptor antagonist, on gastric response to histamine, pentagastrin, insulin, and peptone meal in man.
Dig. Dis. 19, 6o9 (1974)

34. Konturek, S.J., J. Biernat, J. Oleksy, J.F. Rehfeld, F. Stadil:
Effect of atropine on gastrin and gastric acid response to peptone meal.
J. Clin. Invest. 54, 593 (1974)

35. Konturek, S.J., W. Obtulowicz, J. Tasler:
Characteristics of gastric inhibition by acidification of oxyntic gland area.
J. Physiol. 251, 699 (1975)

36. Konturek, S.J., J. Tasler, W. Obtulowicz, M. Cieszkowski:
Comparison of amino acid bathing the oxyntic gland area in the stimulation of gastric secretion.
Gastroenterology 7o, 66 (1976)

37. Lam, S.K., W. Sircus:
A comparison of the acid and gastrin secretory responses to hypoglycaemia and meals in duodenal ulcer with and without acid hypersecretion to pentagastrin.
Digestion 14, 1 (1976)

38. Lam, S.K., W. Sircus:
Antral -gastrin-cell hyperplasia in peptic-ulcer-disease.
Lancet 1974/I, 939

39. Malmström, J., F. Stadil:
Gastrin content and gastrin release.
Studies of the antral content of gastrin and its release to serum during stimulation by food.
Scand. J. Gastroent. 11 Suppl. 37, 71 (1976)

4o. Mayer, G., R. Arnold, G. Feurle, K. Fuchs, H. Ketterer, N.S. Track, W. Creutzfeldt:
Influence of feeding and sham feeding upon serum gastrin and gastric acid secretion in control subjects and duodenal ulcer patients.
Scand. J. Gastroent. 9, 7o3 (1974)

41. McGuigan, J.E.:
Antibodies to the carboxyl-terminal tetrapeptide of gastrin.
Gastroenterology 53, 697 (1967)

42. McGuigan, J.E., J. Isaza, J. Landor:
Relationship of gastrin dose, serum gastrin, and acid secretion.
Gastroenterology 61, 659 (1971)

43. McGuigan, J.E., W.L. Trudeau:
Serum gastrin levels before and after vagotomy and pyloroplasty or vagotomy and antrectomy.
New Engl. J. Med. 286, 184 (1972)

44. McGuigan, J.E., W.L. Trudeau:
Differences in rates of gastrin release in normal persons and patients with duodenal-ulcer disease.
New Engl. J. Med. 288, 64 (1973)

45. Middleton, M.D., K.A. Kelly, L.M. Nyhus:
Selective vagal effects on the intestinal phase of gastric secretion.
Gut 6, 296 (1965)

46. Müller, J.E.:
Ausarbeitung eines radioimmunologischen Bestimmungsverfahrens zur Messung des Serumgastrinspiegels.
Düsseldorf: Dissertation 1973

47. Multicentre Study.
Lancet 1969/I, 341

48. Olbe, L., S. Anderson:
Inhibition of gastric acid response to sham feeding in Pawlow pouch dogs by acidification of the antrum.
Acta Phys. Scand. 61, 55 (1964)

49. Perrier, C.V., E. Hafter, U.P. Haemmerli, R. Siebenmann:
Beziehungen zwischen Magensekretion und Schleimhauthistologie des Magenfundus bei diffusen Gastropathien.
Gastroenterologia 96, 133 (1961)

5o. Persner, L., M.I. Grossman:
The mechanism of vagal stimulation of gastric acid secretion.
Gastroenterology 28, 493 (1956)

51. Reeder, D.D., B.M. Jackson, J.L. Ban, W.D. Davidson, J.C. Thompson:
Effect of food on serum gastrin concentrations in duodenal ulcer and control patients.
Surg. Forum 21, 29o (197o)

52. Rehfeld, J.F.:
What is gastrin? A progress report on the heterogenity of gastrin in serum and tissue.
Digestion 11, 397 (1974)

53. Richardson, C.T., J.H. Walsh, M.I. Hicks, J.S. Fordtran:
Studies on the mechanisms of food-stimulated gastric acid secretion in normal human subjects.
J. Clin. Invest. 58, 623 (1976)

54. Rick, W.:
Verdauungsorgane.
In: Grosse-Brockhoff, F. (Hrsg.), Pathologische Physiologie. 2. Aufl., Heidelberg: Springer 1969

55. Rick, W.:
Laboratoriumsdiagnostik der Verdauungs- und Stoffwechselstörungen.
In: Rick, W., W. Heinkel, H. Schmidt, K. Sickinger:
Störungen der Verdauung und Resorption: Biochemie, Klinik, Therapie. Darmstadt:E. Merck 1971

56. Rick, W.:
Klinische Chemie und Mikroskopie.
3. Aufl. Heidelberg: Springer 1974

57. Royston, C.M.S., J.M. Polak, S. Bloom, W.M. Cooke, C.R.C. Russell, A.G.E. Pearse, J.H. Baron, J. Spencer, R.B. Welbourn:
The G-cell population of the gastric antrum, plasma gastrin, and gastric acid secretion.
Gut 15, 84o (1974)

58. Rune, S.J.:
Comparison of the rates of gastric acid secretion in man after ingestion of fodd and after maximal stimulation with histamine.
Gut 7, 344 (1966)

59. Rune, S.J.:
Individual variation in secretory capacity of gastric acid to stimulation with solid food and with histamine.
Clin. Sci. 32, 443 (1967)

6o. Sanders, S.S., B. Hayne, jr., W.S. Rehm:
Normal H^+-rates in frog stomach in absence of exogenous CO_2 and a note on pH stat method.
Amer. J. Physiol. 225, 1311 (1973)

61. Schrumpf, E., J. Stadaas:
Effect of gastric distention on motility and plasma gastrin concentration before and after secretin administration.
Scand. J. Gastroent. 9, 119 (1974)

62. Stadil, F., J.F. Rehfeld, L.A. Christiansen, J. Malmström:
Patterns of gastrin components in serum during feeding in normal subjects and duodenal ulcer patients.
Scand. J. Gastroent. 1o, 863 (1975)

63. Stern, D.H., J.H. Walsh:
Gastrin release in postoperative ulcer patients: evidence for release of duodenal gastrin.
Gastroenterology 64, 363 (1973)

64. Taylor, I.L., G.J. Dockray:
Little gastrin response to a meal: A comparison between patients with duodenal ulceration and normal subjects.
Gut 17, 393 (1976)

65. Taylor, T.V., J.B. Elder, P.C. Ganguli, I.E. Gillespie:
Comparison of an intragastric method of estimating acid output with the pentagastrin test in normal and duodenal ulcer subjects.
Gut 19, 865 (1978)

66. Thompson, J.C., D.D. Reeder, W.D. Davidson:
Studies on the metabolism of gastrin.
In: Andersson, S. (ed.), Nobel Symposium 16. Frontiers in Gastrointestinal Hormone Research. Uppsala: Almqvist and Wiksell 1972 c

67. Walsh, J.H.:
Role of gastrin in normal and abnormal gastric acid secretion.
Rendiconti Gastro-enterologia 9, 1o (1977)

68. Walsh, J.H., H.J. Debas, M.I. Grossman:
Pure human big gastrin. Immunochemical properties, disappearence half time, and acid stimulation action in dogs.
J. Clin. Invest. 54, 477 (1974)

69. Walsh, J.H., C.T. Richardson, J.S. Fordtran:
PH-dependence of acid secretion and gastrin release in normal and in ulcer subjects.
J. Clin. Invest. 55, 462 (1975)

7o. Weingart, J., G. Lux, E. Frimberger, R. Ottenjan:
Intragastrale Titration bei extragastraler pH-Messung.
Med. Klin. 72, 497 (1977)

71. Wormsley, K.G.:
Progress report: The pathophysiology of duodenal ulceration.
Gut 15, 59 (1974)

Herrn Prof. Dr. F. Grosse-Brockhoff, ehem. Direktor der Medizinischen Klinik A der Universität Düsseldorf, und Herrn Prof. Dr. W. Schneider, Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik, Klinik A, möchte ich dafür danken, daß ich an dieser Klinik als Doktorand arbeiten konnte.

Herr Prof. Dr. W.-P. Fritsch und Herr Prof. Dr. T.-U. Hausamen haben mir das Thema überlassen und durch ihre Unterstützung bei der Klärung methodischer und theoretischer Fragen das Entstehen der Arbeit sehr gefördert. Dafür danke ich ihnen herzlich.

Lebenslauf

Am 1.4.1953 wurde ich, Alfons Bernhard Gersmann, als erstes Kind des Bernhard Gersmann und seiner Frau Hedwig, geb. Schlüter, in Enniger, Krs. Warendorf, geboren.
Von 1959 an besuchte ich die Volksschule in Enniger, 1964 wechselte ich zum Städt. Gymnasium Ahlen, an dem ich 1972 die Reifeprüfung ablegte.
Zum WS 1972/73 begann ich das Medizinstudium an der Philipps-Universität Marburg. Nach der Ärztlichen Vorprüfung setzte ich das Studium an der Universität Düsseldorf fort. 1975 bestand ich dort den ersten und 1978 den zweiten Teil der Ärztlichen Prüfung. Anschließend absolvierte ich an den Städtischen Krankenanstalten in Krefeld das Praktische Jahr und den dritten Teil der Ärztlichen Prüfung. Am 28.5.1979 erhielt ich die Approbation.
Seit dem 1.7.1979 arbeite ich als Assistenzarzt am Röntgeninstitut der Städtischen Kliniken Dortmund.

Koffler-Druck · Schwanenstraße 30 · 4600 Dortmund 1 · Ruf 52 30 34